

Impact du genre sur la survenue des myalgies sous statines en médecine générale

Margot Madelaine

► **To cite this version:**

Margot Madelaine. Impact du genre sur la survenue des myalgies sous statines en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01869976

HAL Id: dumas-01869976

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01869976>

Submitted on 7 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 JUIN 2018

par

Mlle MADELAINE Margot

Née le 7 Octobre 1989 à SAINT-LO (Manche)

TITRE DE LA THÈSE :

**IMPACT DU GENRE SUR LA SURVENUE DES MYALGIES SOUS
STATINES EN MEDECINE GENERALE**

Président : Monsieur le Professeur COQUEREL Antoine

Membres : Monsieur le Dr HUMBERT Xavier (Directeur de thèse)

Monsieur le Dr COUETTE Pierre-André

Monsieur le Dr ALEXANDRE Joachim

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes

M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation

M.	HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M.	HULET Christophe traumatologique	Chirurgie orthopédique et
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
M.	LE COUTOUR Xavier prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques communication	Biostatistiques, info. médicale et tech. de
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition

M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	--	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	----------------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
	Éméritat jusqu'au 31/08/2019	
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	

Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard sera en retraite à partir du 01/01/18	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2017	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements

À Monsieur le Président du Jury

À Monsieur le Professeur Antoine COQUEREL. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

À Messieurs les membres du jury

À Messieurs les Docteurs Pierre-André COUETTE et Joachim ALEXANDRE. Pour avoir accepté d'évaluer mon travail, veuillez agréer ma gratitude et mes respectueuses salutations.

À mon directeur de thèse et membre du jury

À Monsieur le Docteur Xavier HUMBERT. Merci d'avoir accepté de diriger cette co-thèse, de vous être rendu disponible, indulgent et motivant.

Au service de biostatistique de Caen

Merci au Docteur Rémi MORELLO, pour votre gentillesse, votre humour et votre aide inestimable à la réalisation de la partie statistique de ce travail de thèse.

À l'équipe pédagogique de la faculté de Caen

Merci à tous mes enseignants et maitres de stage pour m'avoir accompagné pendant cet internat. Un merci particulier au Docteur Sophie BLANCHEMAIN pour sa gentillesse, sa dévotion à sa profession de gériatre et à son amitié ; au Docteur Marie-Anne GABREAU pour son empathie et ses qualités de médecin généraliste ; à toute l'équipe de pédiatrie du CHU de Caen qui m'a beaucoup appris ; au Dr Pierre-André COUETTE et toute l'équipe du PSLA de Honfleur pour leur gentillesse et leur énergie débordante.

À tous mes co-internes, pour ces années riches parfois difficiles, je suis heureuse d'avoir partagé cette aventure à vos côtés. Evidemment plus particulièrement, à toi Camille ma co-thésarde, mon amie, merci de m'avoir accompagnée pendant tout cet internat et ce jusqu'à l'étape ultime de ce travail de thèse.

A mes amies caennaises, Margaux, Julie, Manon, Camille, Anabelle, Esther, Clara, Charlotte, Clémence, Roxanne et Claire D : que de souvenirs de si bons moments passés à vos côtés et

encore de nombreux à venir. Un grand merci plus spécialement à vous deux Anne-Cécile et Claire G mes deux plus belles rencontres de médecine.

Aux Saint-Lois, mes amis d'enfance, toujours à mes côtés malgré les années, merci de m'avoir soutenue pendant ces études. Les années passent mais notre amitié reste intacte. La team saint-loise s'agrandit un peu plus avec l'arrivée de la relève et j'en suis fière. Merci à Elsa, Jill, Manon, Marielle, Servane, Mathieu, Solène, Clément, les saint-lois parisiens et bien-sûr à mes saint-lois devenus lyonnais, Max et Paupau.

A mes beaux parents, mes belles sœurs Hélène et Flo, mon beau-frère Christophe et ma nièce Charlie, merci de m'avoir accompagnée et d'avoir supporté mes sautes d'humeur.

A ma famille,

Merci à mes parents de m'avoir permis de mener mon projet professionnel jusqu'au bout, de m'avoir réconfortée, supportée, poussée, accompagnée, aimée. C'est en partie grâce à vous si ce jour est enfin arrivé.

Merci à ma sœur, Julie, d'être la sœur parfaite. Tu m'as épaulée, aidée à grandir. A tes enfants, Raphaël et Soline, qui comblent leur tata de bonheur et d'amour. A Karim toujours souriant et attentif.

Merci à Mamie et Mémère d'être si fières de moi

A Clément, merci d'être toi et d'évoluer à mes côtés depuis plus de 11ans. Merci d'avoir supporté ces longues années d'études, de toujours supporter mon mauvais caractère et d'être une épaule solide et réconfortante au quotidien. De merveilleux projets s'offrent à nous avec l'arrivée de notre junior. Je suis certaine que tu feras un papa extraordinaire et j'ai hâte de partager de nouveaux moments à trois.

Liste des abréviations

AM : Amiens

AN : Angers

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé

BNPV : Banque Nationale de Pharmacovigilance

BS : Brest

BX : Bordeaux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CF : Clermont-Ferrand

CN : Caen

CPK : Créatine Phosphokinase

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de Santé Public

DCI : Dénomination Commune Internationale

DJ : Dijon

EI : Effet Indésirable

GR : Grenoble

HMG CoA Réductase : 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl Coenzyme A réductase

IMC : Indice de Masse Corporelle

LL : Lille

LM : Limoges

LY : Lyon

MA : Marseilles

MedRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

MG : Médecin généraliste

MP : Montpellier

NC : Nice

NY : Nancy

NT : Nantes

PA : Paris

PO : Poitiers

RE : Rennes

RN : Rouen

SE : Saint-Etienne

ST : Strasbourg

TS : Toulouse

TO : Tours

Index : Tableaux et figures

Tableau 1 : Liste des statines : spécialités et équivalents DCI avec la répartition des doses	4
Tableau 2 : Critères chronologiques et sémiologiques utiles à la définition de l'imputabilité ..	5
Tableau 3 : Caractéristiques de la population masculine	8
Tableau 4 : Caractéristiques de la population féminine.....	8
Tableau 5 : Différences homme femme selon leurs caractéristiques	10
Tableau 6 : Les conséquences des myalgies	10
Tableau 7 : Evolution des myalgies.....	12
Figure 1 : Nombre de cas déclarés de myalgies par CRPV	7
Figure 2 : Nombre de cas déclarés de myalgies par sexe et par tranche d'âge.....	9
Figure 3 : Imputabilité des statines sur l'effet indésirable douleur musculaire	11

Table des matières

Introduction :	1
Matériel et Méthodes :	2
.1 Hypothèse de recherche et objectifs :	2
.2 Schéma d'étude :	2
.3 Population étudiée :	2
.4 Recueil de données :	2
.4.1 La Base nationale de pharmacovigilance :	2
.4.2 Les données recueillies	3
.4.3 Caractéristiques de l'effet indésirable : douleurs musculaires	3
.4.3.1 Délai d'apparition de l'EI:	3
.4.3.2 Conséquences	3
.4.3.3 Evolution	3
.4.4 Les caractéristiques pharmacologiques :	4
.4.4.1 Les statines (Tableau 1) :	4
.4.4.1.1 Les molécules :	4
.4.4.1.2 La dose :	4
.4.4.2 Le nombre de médicaments associés	5
.5 L'imputabilité	5
.6 Analyse des données :	6
Résultats :	7
.1 Description de la population	7
.1.1 Nombre de cas	7
.1.2 Notifications par CRPV	7
.1.3 Caractéristiques de la population (Tableaux 3 et 4)	8
.1.3.1 Le genre	8
.1.3.2 L'âge :	8
.1.3.3 Les caractéristiques morphologiques :	9
.1.3.3.1 La taille	9
.1.3.3.2 Le poids	9
.1.3.3.3 L'IMC	9
.2 Les caractéristiques des myalgies et leurs conséquences	10
.2.1 Le délai d'apparition	10
.2.2 La gravité	10

.2.3	L'imputabilité	11
.2.4	L'évolution.....	11
.3	Les caractéristiques de la prescription pharmacologique :	12
.3.1	La prescription de la statine.....	12
.3.2	La dose de statines.....	12
.3.3	Le nombre de médicaments associés	13
Discussion	:.....	14
.1	Rappel des principaux résultats :	14
.2	Les apports de l'étude	14
.2.1	Une série de cas à partir de notifications spontanées	14
.2.2	L'influence du genre.....	14
.2.3	Le délai d'apparition de l'effet indésirable	15
.3	La cohérence externe : corrélation avec les données de la littérature	15
.3.1	Caractéristiques de la population étudiée.....	15
.3.1.1	L'âge.....	15
.3.1.2	Les caractéristiques morphologiques.....	16
.3.2	Caractéristiques pharmacologiques	16
.3.2.1	Le dosage des statines	16
.3.2.2	Les médicaments associés.....	16
.3.2.3	La physiopathologie, les propriétés physico-cliniques des statines et les nouvelles découvertes.	17
.4	Limites et biais.....	17
.4.1	Faible niveau de preuve :.....	17
.4.2	Analyse statistique fondée sur des éléments déclaratifs	18
.4.3	La sous-notification des EI :	18
Conclusion	:.....	19
Bibliographie	:.....	20

Introduction :

Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) ou statines ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'hypercholestérolémie (1–22). De grandes études en prévention secondaire (4S – CARE – LIPID – TNT) ont mis en lumière l'impact positif des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (8,9,12,20). Diminuer le taux de LDL cholestérol entraîne une diminution de l'incidence des infarctus du myocarde, une diminution des angioplasties et pontages ainsi qu'une protection vasculaire cérébral. Les études en prévention primaire sont quant à elles plus contestées (1,2,5–7,10,16,21).

Malgré l'efficacité des statines, l'adhésion au traitement n'est pas toujours optimale (23). Un grand nombre d'essais cliniques ont montré l'efficacité des statines et mettent en avant une bonne tolérance. Pourtant 9 à 20% des patients des études observationnelles ont rapporté des plaintes musculaires, cause fréquente de l'arrêt du traitement contre 1 à 5 % dans les essais cliniques randomisés (24). En effet, d'après Jackevicus et al., 25% des patients sous statines interrompent leur traitement dans les 6 mois et 60% après 2 ans (25). Ces myalgies sont donc généralement sous estimées dans les essais cliniques du fait de leurs critères d'exclusion comprenant le plus souvent l'âge avancé, les antécédents rénaux, hépatiques ou de douleurs musculaires mais aussi le délai de suivi relativement court (23,25).

De façon générale, l'impact du genre n'est jamais recherché dans ces essais cliniques avec une sous-représentation féminine et un faible intérêt porté aux effets indésirables (EI). Pourtant, dans une étude menée par une équipe américaine découlant de l'étude USAGE, il est évoqué la possibilité d'une adhérence au traitement par statines moindre chez les femmes par rapport aux hommes (4% versus 5% avec $p < 0,05$) (26) .

De plus, une méta-analyse, parue en 2015 et menée par Hsue et al., a elle, évalué les effets de l'atorvastatines sur la survenue d'évènements cardiovasculaires et d'EI entre homme et femme dans six essais cliniques (27). Elle met en avant l'arrêt plus fréquent, ou tout du moins la prise discontinuée de statines, dus à des EI principalement dans la population féminine.

Les statines sont utilisées par 6,1 millions de Français et, du fait de leurs EI, sont controversées. Le médecin généraliste (MG) joue donc un rôle important dans leur prescription. Trop prescrites, pas toujours à bon escient, elles sont la cible de critiques et méritent une attention particulière. Fréquemment initiées par d'autres médecins spécialistes, le MG a aussi un rôle de coordinateur dans le suivi et la mise en lumière des EI, trop souvent délaissés.

Ainsi, les myalgies secondaires à la prise de statines posent donc un problème de santé publique. Les données divergent et l'intérêt porté à l'impact du genre reste marginal dans la littérature. Il nous a paru alors intéressant de réaliser une étude sur l'impact du genre concernant la survenue de myalgies sous statines.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le profil de survenue de myalgies sous statine en fonction du genre à partir des déclarations des médecins généralistes dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

L'objectif secondaire est de rechercher des facteurs associés à cette survenue.

Matériel et Méthodes :

.1 Hypothèse de recherche et objectifs :

L'objectif principal de cette étude sera de déterminer le profil de survenue de myalgies sous statines en fonction du genre à partir des déclarations des médecins généralistes dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'objectif secondaire sera de rechercher des facteurs associés à cette survenue.

.2 Schéma d'étude :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive, transversale, multicentrique à partir des déclarations de pharmacovigilance faites par les MG français auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur les 20 dernières années.

.3 Population étudiée :

Seront inclus, tous les patients qui décriront des douleurs musculaires sous statines. La symptomatologie est large et regroupe tout type de symptôme apparenté aux douleurs musculaires : crampes, myalgies, myosites et rhabdomyolyse. Il n'y avait pas de critère d'exclusion à partir du moment où la symptomatologie et l'association à une statine était connue.

.4 Recueil de données :

.4.1 La Base nationale de pharmacovigilance :

Les données sont issues de la BNPV. Cette dernière repose sur le signalement par les professionnels de santé des EI susceptibles d'être dus à un médicament. Le système français de pharmacovigilance s'articule autour d'un réseau de 31 CPRV dépendant de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et qui sont repartis sur tout le territoire français au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU).

Ces déclarations permettent d'identifier le risque médicamenteux, si nécessaire de réaliser des études complémentaires et/ou de mettre en place des mesures correctives.

En France, la pharmacovigilance est régie par les articles R.5121-150 à R.5121-180 du Code de Santé Publique (CSP) : tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit faire une déclaration immédiate au CRPV (28).

De plus, un nouveau règlement européen a été publié en octobre 2010 entraînant des nouvelles dispositions permettant un élargissement du champ de la pharmacovigilance aux autres professionnels de santé, patients et associations de patient agréées (29).

Enfin, les EI enregistrés dans la BNPV sont codés à partir du Medical dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire MedRA). Ce dernier permet de classer les EI. La classification MedRA est hiérarchisée selon 5 niveaux :

- classification par discipline médicale (System Organ Class, SOC) pour le premier niveau ;
- classification par groupe de termes de haut niveau (High Level Group Term, HLG) pour le second niveau ;
- classification par terme de haut niveau (High Level Term, HLT) pour le troisième niveau ;

- classification par terme préférentiel (Preferred Term, PT) pour le quatrième niveau ;
- classification par terme de plus bas niveau (Lowest Level Term, LLT) pour le dernier niveau.

Ici, l'EI « douleur aux muscles » sera celui considéré afin de mener à bien notre étude. Il correspond à une classification par terme de haut niveau (HLT).

.4.2 Les données recueillies

Afin de décrire au mieux la population considérée au sein de notre étude, nous avons recueilli différentes caractéristiques :

- Le genre : objectif principal de notre étude, il sera essentiel à notre réflexion concernant son impact dans la survenue de myalgies sous statines ;
- L'âge ;
- Les caractéristiques morphologiques : pour tenter de décrire au mieux la population de notre étude, il nous a paru essentiel de rechercher un profil de patient susceptible d'être atteint par ce type d'EI. Seront recueillis le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC).

.4.3 Caractéristiques de l'effet indésirable : douleurs musculaires

Nous avons recueilli plusieurs caractéristiques en lien avec la prise de statines.

.4.3.1 Délai d'apparition de l'EI:

Il sera exprimé en jours, avec pour règle établi qu'un mois correspond à 30 jours, une année à 365 jours.

.4.3.2 Conséquences

Les conséquences de l'EI suspecté seront qualifiées par sa gravité. La gravité est définie comme :

Le décès,

- Ou met en jeu le pronostic vital
- Ou entraîne une invalidité ou une incapacité significative
- Ou prolongation d'une hospitalisation.

Seront donc précisés les décès, les hospitalisations ainsi que les incapacités en lien avec la survenue d'un EI.

.4.3.3 Evolution

L'évolution sera classée selon différents critères. Les deux principaux concerneront la guérison avec ou sans séquelle. Les autres correspondront à : la guérison en cours, un sujet non encore rétabli ou au décès.

.4.4 Les caractéristiques pharmacologiques :

.4.4.1 Les statines (Tableau 1) :

.4.4.1.1 *Les molécules :*

Toutes les statines commercialisées en France seront considérées. Elles seront dénommées par leur Dénomination Commune Internationale (DCI) : Atorvastatine, Cérivastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Simvastatine, Rosuvastatine.

La cérivastatine sera prise en compte du début de notre recueil jusqu'en 2001, date de son retrait par l'AMM pour cause d'EI grave en l'occurrence des rhabdomyolyses pour certaines fatales concernant la cérivastatine seule et l'association cérivastatine – gemfibrozil. Son retrait du marché du médicament marqua un tournant dans la reconnaissance des EI associés aux statines (30).

.4.4.1.2 *La dose :*

Pour simplifier l'étude statistique les doses des différentes statines seront divisées en deux groupes : dose basse et dose haute (Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des statines : spécialités et équivalents DCI avec la répartition des doses

Spécialités	DCI	Dosage	Haut Dosage	Bas Dosage
TAHOR®	Atorvastatine	10 mg		X
		20 mg		X
		40 mg	X	
		80 mg	X	
ZOCOR®	Simvastatine	5 mg		X
LODALES® (20-40mg)	Simvastatine	20 mg		X
		40 mg	X	
CHOLSTAT®	Cérivastatine	0,1 mg		X
STALTOR®	Cérivastatine	0,3 mg	X	
		0,4 mg	X	
CRESTOR®	Rosuvastatine	5 mg		X
		10 mg		X
		20 mg	X	
ELISOR®	Pravastatine	10 mg		X
VASTEN®	Pravastatine	20 mg		X
		40 mg	X	
LESCOL®	Fluvastatine	20 mg		X

FRACTAL®	Fluvastatine	40 mg	X
		LP 80 mg	X

Grossièrement, de 5mg à 20mg nous considèrerons ces doses comme basses, de 40mg à 80mg comme hautes. Exception faite de la rosuvastatine où la dose de 20mg sera considérée comme haute.

.4.4.2 Le nombre de médicaments associés

Pour parfaire notre étude, nous indiquerons le nombre de médicaments associés à la prescription des statines. Les patients chez qui les statines sont les plus fréquemment prescrites en prévention primaire et surtout secondaire sont cardiopathes et donc sont à risque de polymédication.

.5 L'imputabilité

L'imputabilité correspond à l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI. Dans les années 1970-1980 s'est posée la question de développer des méthodes pour évaluer cette relation causale.

La méthode développée et utilisée en France a tout d'abord été publiée dans la revue Thérapie en 1978 par Dangulo et al., réactualisée en 1985 par Bégaud et al., puis en 2001 par le cercle de réflexion de l'imputabilité (31).

Cette méthode française repose sur l'évaluation de huit critères, sept critères permettent d'obtenir respectivement un score chronologique (C) en 4 niveaux et un score sémiologique (S) en 3 niveaux qui nous conduisent à l'imputabilité intrinsèque et un score bibliographique (B) pour l'imputabilité extrinsèque (32) (Tableau 2).

L'imputabilité intrinsèque ne répond donc qu'aux données de l'EI lui-même.

Tableau 2: Critères chronologiques et sémiologiques utiles à la définition de l'imputabilité

		SEMIOLOGIE		
		S1	S2	S3
CHRONOLOGIE	C0	I0	I0	I1
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I0 : Imputabilité exclue ; I1 : Imputabilité douteuse ; I2 : Imputabilité plausible ; I3 : Imputabilité vraisemblable ; I4 : Imputabilité très vraisemblable

.6 Analyse des données :

Les données brutes sont issues de la BNPV. Elles ont été recodées dans leur intégralité afin de permettre la réalisation de tests statistiques.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et en écart-type. Le test de Student a été utilisé pour comparer la distribution entre nos deux groupes homme versus femme.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Le test de Khi-deux a été réalisé pour ces données et si les conditions de validités manquaient dans ce cas un test exact de Fisher était utilisé.

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

Résultats :

.1 Description de la population

.1.1 Nombre de cas

De 1995 à 2017, 407 cas de myalgies ont été extraits de la BNPV à la suite des déclarations des MG auprès de leur CRPV de rattachement.

.1.2 Notifications par CRPV

Parmi les 31 CRPV, ceux de Marseille, Toulouse et Tours ont récupéré le plus grand nombre d'EI « myalgie » sous statines (Figure 1). Ces trois centres représentent 28,7% du nombre de déclarations au total.

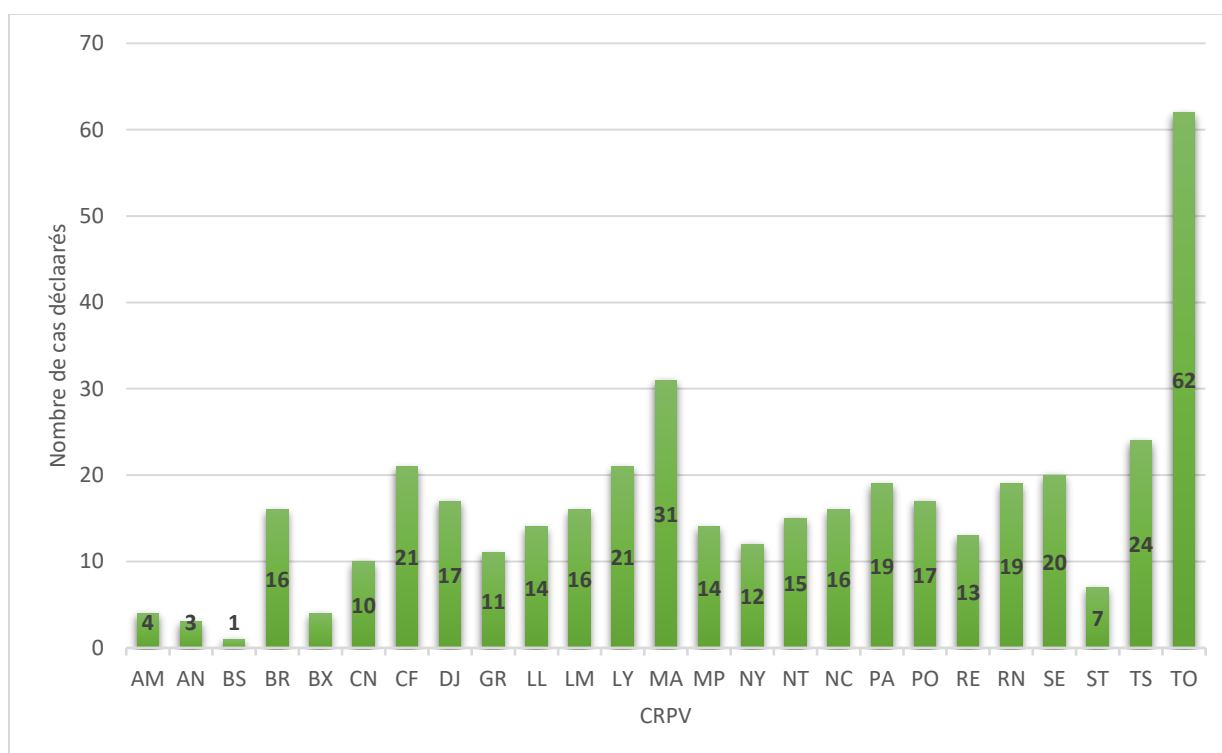


Figure 1 : Nombre de cas déclarés de myalgies par CRPV

Liste des acronymes : AM : Amiens ; AN : Angers ; BS : Brest ; BX : Bordeaux ; CN : Caen ; CF : Clermont-Ferrand ; DJ : Dijon ; GR : Grenoble ; LL : Lille ; LM : Limoges ; LY : Lyon ; MA : Marseille ; MP : Montpellier ; NY : Nancy ; NT : Nantes ; NC : Nice ; PA : Paris ; PO : Poitiers ; RE : Rennes ; RN : Rouen ; SE : Saint-Etienne ; ST : Strasbourg ; TS : Toulouse ; TO : Tours

.1.3 Caractéristiques de la population (Tableaux 3 et 4)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population masculine

	N	Moyenne	Ecart type	Médiane	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum
Age	235	58,6	11,67	58	51	67	28	85
Taille	74	172,4	6,83	171,5	168	177	160	190
Poids	98	81,3	15,90	79	72	89,5	55	179
IMC	73	27,2	3,99	27,5	25	30	18	38

Tableau 4: Caractéristiques de la population féminine

	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum
Age	165	62,8	11,73	63	55	71	16	89
Taille	66	160	6,51	160	155	165	147	180
Poids	79	69,9	19,65	65	58	75,5	40	170
IMC	67	26,3	4,60	25	22,5	28,5	17	39

.1.3.1 Le genre

Sur ces 407 cas, 40,5 % étaient des femmes (165/407) et 58,7% étaient des hommes (239/407) soit un sex ratio de 1,45. Seulement 0.8% (3/407) était de sexe inconnu et n'ont donc pas été considéré.

.1.3.2 L'âge

L'âge moyen de notre échantillon était de 60,3ans (médiane de 60ans) il était renseigné chez 98% des hommes (235/239) et chez 100% des femmes (165/165). Il était de 58,6ans (avec une médiane à 58ans) chez les hommes tandis que la population féminine observait un âge moyen plus élevé à 62,8ans (avec une médiane de 63ans). Les femmes étaient statistiquement plus âgées que les hommes lors de la survenue de myalgies ($p=0,001$) (Tableau 5).

55,7% des hommes (131/235) dont l'âge de survenue était compris entre 46 et 65ans déclaraient des myalgies sous statines (Figure 2).

48,49% des femmes de moins de 65ans (80/165) déclaraient des myalgies sous statines et 45,45% des plus de 66ans (75/165) (Figure 2).

Seule une femme de plus de 85 ans notifiait des myalgies sous statines (Figure 2).

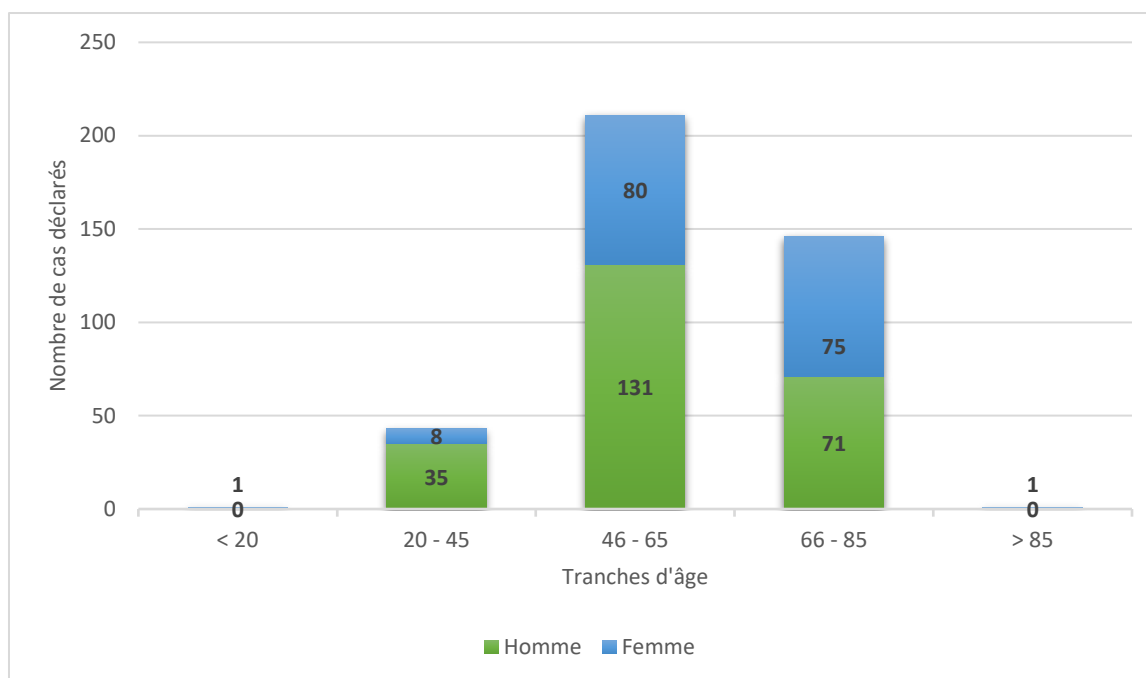


Figure 2 : Nombre de cas déclarés de myalgies par sexe et par tranche d'âge

.1.3.3 Les caractéristiques morphologiques :

.1.3.3.1 La taille

La taille moyennes de notre échantillon était de 166,6 cm (médiane à 166 cm), elle était renseignée pour 31% des hommes (74/239) et pour 40% des femmes (66/165). Elle était en moyenne de 172,4 cm chez les hommes (médiane à 171,5 cm) et de 160 cm chez les femmes (médiane à 160 cm). Les hommes étaient donc statistiquement plus grand que les femmes ($p < 0,001$) (Tableau 5).

.1.3.3.2 Le poids

Le poids était en moyenne de 76,2 kg (médiane à 75 kg) au sein de notre échantillon, il était renseigné pour 41% des hommes (98/239) et 48% des femmes (79/165). Il était en moyenne de 81,3 kg (médiane à 79 kg) chez les hommes et de 69,9 kg chez les femmes (médiane à 65 kg). Les hommes étaient statistiquement et logiquement plus lourds que les femmes ($p < 0,001$) (Tableau 5).

.1.3.3.3 L'IMC

L'IMC moyen de notre échantillon était de 26,8 kg.m^{-2} (médiane à 26 kg.m^{-2}), il était renseigné pour 30,5% des hommes (73/239) et 40,6% des femmes (67/165). L'IMC était en moyenne chez les hommes de 27,2 kg.m^{-2} (médiane de 27,5 kg.m^{-2}) pour une moyenne de 26,3 kg.m^{-2} chez les femmes (médiane de 25 kg.m^{-2}). Il n'était pas observé de différence significative entre homme et femme ($p = 0,2$) (Tableau 5).

	HOMME		FEMME		p-value
	(n =)	Moyenne	(n=)	Moyenne	
Age	235 (98%)	58,6	165 (100%)	62,8	0,001
Taille	74 (31%)	172,4	66 (40%)	160	<0,001
Poids	98 (41%)	81,3	79 (48%)	66,9	<0,001
IMC	73 (30,5%)	27,2	67 (40,6%)	26,3	0,2

IMC : indice de masse corporelle

.2 Les caractéristiques des myalgies et leurs conséquences

.2.1 Le délai d'apparition

Le délai d'apparition des myalgies sous statines était en moyenne pour notre échantillon de 393,5 jours. Il différait quelque peu entre les hommes et les femmes. Il était évoqué pour 83,3% des hommes (199/239) et avait une moyenne de 437,2 jours. Chez les femmes, renseigné pour 80,6% d'entre elles (133/165), il avait une moyenne de 328,1 jours. La différence était statistiquement non significative ($p=0,157$). L'amplitude d'exposition aux statines était plus élevée chez les hommes (de 3 à 6480 jours chez les hommes et de 1 à 2880 jours chez les femmes).

.2.2 La gravité

Dans l'échantillon, 7,2% (29/404) des myalgies ont été considérées comme graves parmi lesquelles, 6,3% de la population masculine soit 15/239 et 8,5% de la population féminine soit 14/165. Il n'existait pas de différence significative ($p=0,436$) (Tableau 6).

Aucun décès n'a été déclaré dans la population étudiée.

Les hospitalisations étaient renseignées pour 37,8% (154/407) de notre échantillon et seulement 14 (9,1%) ont été comptabilisées. Elles étaient renseignées pour 31% des hommes et n'étaient effectives que pour 9,5% (7/74) d'entre eux. De même, parmi 49,5% des femmes de la population initiale seules 8,8% (7/80) étaient hospitalisées pour cause de myalgies. Les incapacités induites par les myalgies étaient documentées pour 35,9% (146/407) de notre échantillon. Renseignées pour 29,3% des hommes, elles n'étaient concrètes que pour 4,3% (3/70) d'entre eux. Sur les 46,1% des femmes dont les incapacités étaient renseignées, 3,9% (3/76) seulement étaient réelles. Autant pour les hospitalisations que pour les incapacités on ne retrouvait pas de différence significative ($p=1$ dans les deux cas) (Tableau 6).

	Homme	Femme	p-value
Gravité	15/239 (6,3%)	14/165 (8,5%)	0,436
Décès	0/239	0/165	NA
Hospitalisation	7/74 (9,5%)	7/80 (8,8%)	1
Incapacité	3/70 (4,3%)	3/76 (3,9%)	1

NA : non applicable

.2.3 L'imputabilité

Elle était renseignée pour toutes les femmes et pour 238 des 239 hommes (99,6%). Globalement sur tout l'échantillon, l'imputabilité était exclue pour 2 cas (0,5%), douteuse pour 265 cas (65,8%), plausible pour 113 cas (28%) et vraisemblable pour 23 cas (5,7%). Plus précisément, l'imputabilité a été qualifiée de douteuse pour 66% des hommes (157/238) et 65,5% des femmes (108/165). Elle était plausible pour 27,7% des hommes (66/238) et 28,5% des femmes (47/165). Enfin elle était caractérisée de vraisemblable pour 3,5% des hommes (14/238) et 2,2% des femmes (9/165) (Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes concernant l'imputabilité des statines vis-à-vis des myalgies ($p=0,993$).

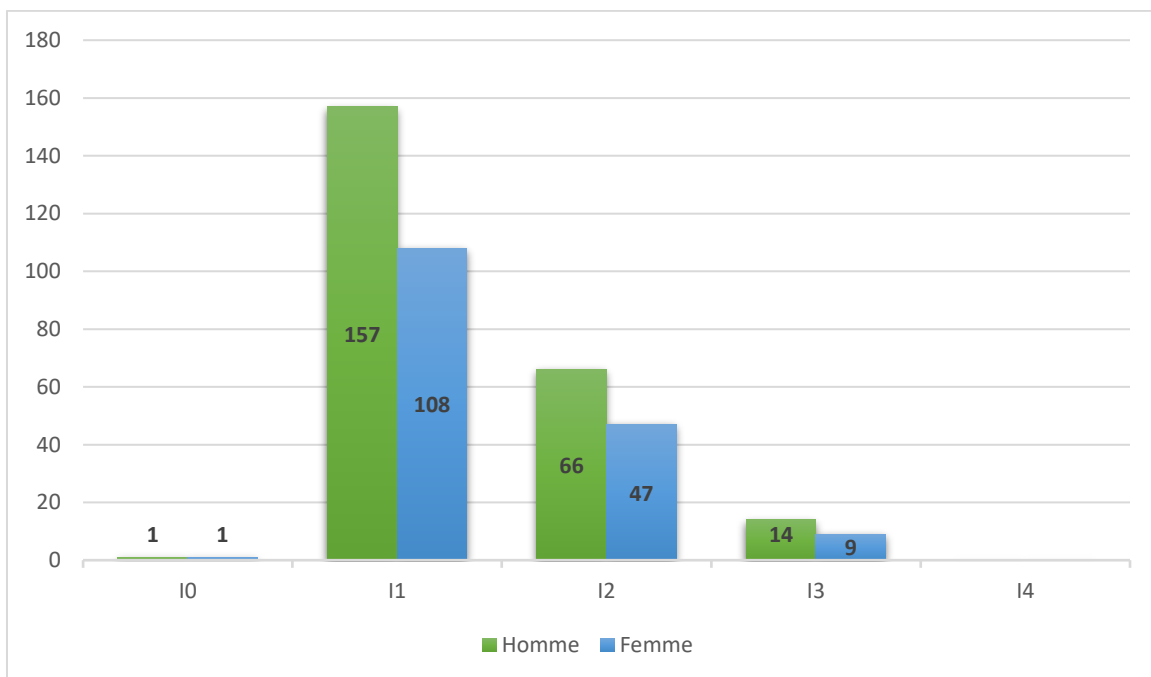


Figure 3 : Imputabilité des statines sur l'effet indésirable douleur musculaire

.2.4 L'évolution

L'évolution était renseignée pour 89,2% (363/407) de notre échantillon. Dans notre échantillon ont été décrits : 276 (76%) guérisons sans séquelle, 67 (18,5%) sujets non encore rétablis, 13 (3,6%) guérisons en cours, 5 (1,4%) guérisons avec séquelles et 2 (0,6%) décès sans rapport avec l'effet. Elle était renseignée dans 87,9% des cas chez les hommes (210/239) et dans 92,7% des cas chez les femmes (153/165). 74,3% des hommes (156/210) guérissaient sans séquelle, pour un équivalent à 78,4% chez les femmes (120/153). Seulement 2% de la population masculines gardaient des séquelles (4/210), pour à peine 1% des femmes (1/153). Enfin 19% n'étaient pas encore rétablis chez les hommes (40/210) et 17,6% des femmes (27/153). Au total aucune différence significative n'était retrouvée concernant l'évolution ($p=0,704$) (Tableau 7).

	Homme	Femme	p-value
Guérison sans séquelle	156/210 (74,3%)	120/153 (78,4%)	0,704
Guérison avec séquelle	4/210 (1,9%)	1/153 (0,7%)	
Guérison en cours	8/210 (3,8%)	5/135 (3,3%)	
Sujet non encore rétabli	40/210 (19%)	27/153 (17,6%)	

.3 Les caractéristiques de la prescription pharmacologique :

.3.1 La prescription de la statine

La statine la plus prescrite était l'atorvastatine : 26,2% (106/407) de notre échantillon dont 26,8% des hommes (64/239) et 25,4% des femmes (42/165) prenaient cette statine. Viennent ensuite dans l'ordre décroissant (Tableau 8) :

- La pravastatine prescrite pour 22,5% (91/407) de notre échantillon, chez 22,6% des hommes (54/239) et 22,4% des femmes (37/165) ;
- La simvastatine prescrite pour 18,8% (76/407) de notre échantillon, chez 18,4% des hommes (44/239) et 19,4% des femmes (32/165) ;
- La cérvastatine prescrite pour 17,3% (70/407) de notre échantillon, chez 17,6% des hommes (42/239) et 17,0% des femmes (28/165) (pour rappel elle a été retirée du marché en 2001).
- La rosuvastatine prescrite pour 9,9% (40/407) de notre échantillon, chez 8,4% des hommes (20/239) et 12,1% des femmes (20/165) ;
- La fluvastatine prescrite pour 5,2% (21/407) de notre échantillon, chez 6,3% des hommes (15/239) et 3,6% des femmes (6/165).

On ne retrouvait pas de différence significative dans la prescription des différentes statines entre les hommes et les femmes ($p=0,725$) (Tableau 8).

.3.2 La dose de statines

La dose de statine prescrite était renseignée pour 64,1% (261/407) de notre échantillon avec 74,7% de doses basses (195/261) pour 25,3% de doses hautes (66/261). Elle était indiquée pour 63,2% des hommes (151/239) et 66,7% des femmes (110/165). Les doses basses étaient le plus souvent prescrites chez 68,9% des hommes (104/151) et surtout chez 82,7% des femmes (91/110). Les femmes recevaient statistiquement plus souvent une dose faible de statine par rapport aux hommes ($p=0,014$) (Tableau 8).

	Effectif total	Homme	Femme	p-value
Atorvastatine	106 (26,2%)	64 (26,8%)	42 (25,5%)	0,725
Cérvastatine	70 (17,3%)	42 (17,6%)	28 (17%)	
Fluvastatine	21 (5,2%)	15 (6,3%)	6 (3,6%)	
Pravastatine	91 (22,5%)	54 (22,6%)	37 (22,4%)	
Rosuvastatine	40 (9,9%)	20 (8,4%)	20 (12,1%)	
Simvastatine	76 (18,8%)	44 (10,9%)	32 (8,9%)	
Haute dose	66(25,3%)	47/151(31%)	19/110 (17,3%)	0,014
Dose basse	195(74,4%)	104/151 (68,9%)	91/110 (82,7%)	

.3.3 Le nombre de médicaments associés

En moyenne dans notre échantillon, 1,16 médicaments étaient associés à la prescription de statines. Chez les hommes, 1,19 (écart type de 1,6) médicaments étaient associés aux statines et 1,12 (écart type de 1,3) médicaments chez les femmes. La fourchette s'étalait de 0 médicament à 10 médicaments associés chez les femmes et de 0 à 7 médicaments chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de médicaments associés au moment de la déclaration de l'EI ($p=0,728$).

Discussion :

.1 Rappel des principaux résultats :

Les myalgies secondaires à la prise de statines surviennent majoritairement plus précocement chez les femmes après une moyenne de durée de prise de 328,1 jours contre 437,2 jours chez les hommes.

Les myalgies graves restent rares pour les deux genres. Aucun décès n'a été signalé. Les incapacités, et dans une moindre mesure, les hospitalisations, sont exceptionnelles.

L'évolution des myalgies, après arrêt des statines, restent dans l'ensemble rassurantes et non séquellaire. Seuls 2% des hommes et 1% des femmes déclarent garder des séquelles.

.2 Les apports de l'étude

.2.1 Une série de cas à partir de notifications spontanées

Cette étude est basée sur les cas de myalgies sous statines déclarés par les MGs au cours des vingt dernières années. Cet EI est le plus fréquent dans la littérature comme dans le quotidien en médecine générale mais il reste souvent sous-estimé. Se baser sur la BNPV met en avant l'originalité de cette étude et permet une réflexion sur la prescription et la surveillance de ces patients, notamment en médecine générale. Aucune série de cas à partir de notifications spontanées n'a été retrouvée lors de notre recherche.

.2.2 L'influence du genre

L'objectif principal de notre étude est la recherche de l'influence du genre dans la survenue des myalgies sous statines. Habituellement, dans la littérature, les femmes sont sous-représentées. Dans les grandes études épidémiologiques des années 1990, on observe un biais de recrutement en défaveur des femmes (1-22). Dans les méta-analyses traitant du rapport bénéfice-risque des statines, il n'existe pas de différence significative contre placebo. Aucune d'entre elle n'étudie l'impact du genre (33–35). L'étude de Cangemi et al. (36) ainsi que celle de Petretta et al. (37) mettent en lumière le manque d'élément quant à la prescription des statines en fonction du genre, alors que la population féminine y était majoritaire. L'efficacité des statines, notamment en prévention primaire, est toujours débattue. Elle pourrait être liée au sexe masculin alors qu'aucun lien n'est démontré en prévention secondaire (9,20)

Pourtant, Moride et al. avaient observé en 1997 l'existence d'une prépondérance féminine dans la survenue d'EI (0,72 versus 0,64) (38). De plus, les myalgies sont l'EI le plus fréquent sous statines et le sexe féminin semble être un facteur de risque à leur développement (39). En effet, dans une méta-analyse de Hsue (26), recoupant 6 essais cliniques (IDEAL, TNT, SPARCL, CARDS, ASCOT et ASPEN), l'arrêt du traitement par statines (ici l'atorvastatine) a été observé dans 4 des 6 études pour cause de myalgies. Aussi, l'étude USAGE (26) met en avant le fait que les femmes ont tendance à arrêter ou changer de statine plus souvent. La principale raison invoquée est la présence de symptômes musculaires. Ces études suggèrent que le sexe féminin est un facteur de risque. Pourtant, dans notre étude, elles sont moins nombreuses. On ne retrouve donc pas de corrélation avec le sexe féminin comme évoqué ci-dessus. Toutefois, on peut remarquer que les femmes de notre étude développent en moyenne des

myalgies après une durée d'exposition plus courte même s'il n'y pas de différence significative.

.2.3 Le délai d'apparition de l'effet indésirable

Dans la littérature, la survenue d'un EI appartenant au système musculosquelettique fait suite en général à une durée d'exposition à une statine allant de 30 à 90 jours (40). Même s'il n'y a pas de différence significative à l'issue de notre étude, il a été mis en avant le fait que les femmes déclarent des myalgies plus précocement. Globalement, 29,5% d'entre elles expriment des douleurs musculaires moins de 30 jours après le début du traitement contre 22,6% des hommes. De plus, la moitié des femmes de notre échantillon déclarent des myalgies après 3 mois de traitement contre 6 mois chez les hommes.

.3 La cohérence externe : corrélation avec les données de la littérature

.3.1 Caractéristiques de la population étudiée

.3.1.1 L'âge

L'âge est souvent corrélé à la survenue des EI (41). Les études diffèrent quant à l'âge de survenue des EI en fonction du genre. Dans notre échantillon, les femmes sont en moyenne plus âgées que les hommes (62,8 ans vs 58,6 ans, $p=0.001$) avec une majorité d'hommes dans la tranche d'âge comprise entre 46 et 65 ans. La distribution était équivalente chez les femmes dans les tranches d'âge comprises entre 46 et 65 ans et 66 et 85 ans. Le plus souvent, les femmes sont exposées plus tardivement aux statines du fait de la protection hormonale jusqu'à la ménopause. Ceci est en accord avec la méta-analyse réalisée par Hsue et al (27) avec une moyenne d'âge à 63,3 ans chez les femmes pour 61,6 ans chez les hommes ($p<0,0001$). Certaines études observent des caractéristiques inverses avec des femmes plus jeunes comme retrouvé dans l'étude USAGE (60,4 versus 61,8 ans, $p<0,0001$) (26). L'étude STOMP (42) aborde également le facteur de risque qu'est l'âge supérieur à 65 ans. Il y est observé un risque accru de développer des myalgies chez les sujets les plus âgés (43). L'équipe de Mancini l'a également évoqué dans son tableau récapitulatif des facteurs de risque favorisant le développement de myalgies sous statines (44). Cependant, la méta analyse menée par Cangemi et al. remet en cause les facteurs âge et genre comme facteurs prédisposants à la myotoxicité des statines. Pour certains, la probabilité de développer des EI sous statines semble être plus importante chez les femmes de plus de 65 ans (45). D'après un article paru en 2016 dans le European Heart Journal les femmes sont plus exposées au risque d'effet myotoxique du fait de la polymédication et de leur anatomie musculaire ; avec un risque 5 fois plus important en comparaison avec les hommes de moins de 65 ans (46). Pour d'autres, il n'existe aucune preuve de différence de genre dans la survenue des EI musculaires sous statines. C'est en effet la conclusion de la méta-analyse menée par Kostis et al à partir de 18 essais cliniques randomisés comprenant des données spécifiques autour du genre (47). Le travail de Cangemi et al met ainsi en avant les disparités d'opinions autour de l'impact du genre et de l'âge dans la littérature (36).

.3.1.2 Les caractéristiques morphologiques

Dans notre échantillon, des différences sont à noter pour le poids et la taille entre les hommes et les femmes ($p < 0,001$ dans les deux cas). Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant l'IMC. En moyenne, les hommes avaient un IMC à $27,2 \text{ kg.m}^{-2}$ et les femmes $26,3 \text{ kg.m}^{-2}$ ($p = 0,2$). Il est établi qu'un IMC bas, tout comme l'âge avancé sont des facteurs de risque quant au développement de douleurs musculaires sous statines (25). Dans l'étude USAGE (26), il a été reporté que les femmes étaient moins en surpoids (IMC compris entre 25 et 29 kg.m^{-2} ; $p = 0,0001$) et moins obèses (IMC $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$; $p = 0,04$). Enfin, des facteurs prédisposants à la myotoxicité des statines ont été décrits par différents groupes de travail comme Fernandez et al.(25), Mancini et al.(44) ou encore Stroes et Thompson (48) regroupant notamment l'IMC, l'âge ou le genre.

.3.2 Caractéristiques pharmacologiques

.3.2.1 Le dosage des statines

Dans notre étude, il est clairement établi que des doses plus basses sont majoritairement prescrites chez les femmes avec 82,7% de prescription à dosage bas pour 68,9% des hommes ($p = 0,014$). En effet, Victor et al. ont déjà montré que des doses plus faibles de statines sont prescrites chez les femmes par rapport aux hommes (49). Elles sont en règle générale moins susceptibles d'être traitées par statines et elles atteignent globalement les cibles de LDL cholestérol plus rapidement que les hommes (50).

L'étude PRIMO (37) a mis en lumière le fait que les symptômes musculaires sont plus fréquents pour des hautes doses de statine et que pour 25% des patients, ces symptômes entraînent une altération de leur qualité de vie. De même, dans une méta-analyse menée par Silva et al. en 2007, il a été mis en évidence le fait que les doses élevées de statines étaient certes associées à une diminution importante du nombre d'évènements cardiovasculaires en comparaison à des doses modérées de statines mais que ces hautes doses étaient également associées à une augmentation du risque d'EI, notamment ostéo-tendineux (51).

En Autriche, à la suite du retrait de la cérivastatine, 5 règles d'or ont été établies pour codifier la prescription des statines. Ainsi, il faut toujours débuter avec la posologie la plus faible possible et éviter les associations avec les fibrates (52).

Pour autant, le fait de traiter par statines à plus basse dose ne protège pas nécessairement les femmes des EI. Il est en effet mis en avant dans la méta-analyse de Hsue et al. qu'elles ont tendance à arrêter plus précocement et plus fréquemment leur traitement et à changer plus souvent de statine du fait de plaintes musculaires. Il pourrait alors s'agir d'une susceptibilité féminine au développement de ces EI.

.3.2.2 Les médicaments associés

En moyenne, à la prescription de la statine était associé plus d'un médicament chez les hommes (1,619) comme chez les femmes (1,12) avec une légère prédominance masculine sans différence significative ($p = 0,728$). Il existe probablement un lien entre la survenue des EI de façon générale et les interactions médicamenteuses potentielles comme le soulignent Pirillo et al. dans leur article paru en 2015 (23).

.3.2.3 La physiopathologie, les propriétés physico-cliniques des statines et les nouvelles découvertes.

L'origine des myalgies semble reposer sur plusieurs facteurs et mécanismes.

Tout d'abord, le mécanisme d'action des statines repose sur l'inhibition compétitive de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol. Cette enzyme inhibe l'étape limitante de conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, le précurseur du cholestérol(39). Son inhibition provoque une déplétion du cholestérol libre intra hépatocytaire et une régulation des récepteurs des LDL hépatiques. Cette régulation amplifie la clairance plasmatique du LDL cholestérol. Sur le plan biologique, cela entraîne une diminution de sa concentration plasmatique. Par ce mécanisme d'inhibition compétitive de l'HMG-CoA réductase, les statines entraînent une diminution de la production des autres métabolites dont l'ubiquinone (ou coenzyme 10). Ce dernier agit directement sur le métabolisme aérobie du muscle dépendant de la fonction mitochondriale(39).

Les propriétés physico-chimiques des statines peuvent probablement jouer un rôle dans la survenue des myopathies. Il existe deux types de caractéristiques : les statines hydrophiles (pravastatine et rosuvastatine) et les lipophiles (simvastatine, atorvastatine et fluvastatine). Le risque de myopathie semble plus élevé avec les statines lipophiles du fait de leur habilité à traverser les membranes cellulaires et ainsi agir sur les fonctions mitochondriales (23). De plus, ces statines lipophiles sont métabolisées par le cytochrome P450 et sont donc confrontées à un plus grand risque d'interaction médicamenteuse donc à de plus grand risque d'EI notamment musculaire.

Enfin, il a été décrit des caractéristiques individuelles inhérentes au patient lui-même pouvant être responsables d'une majoration des symptômes à travers des facteurs génétiques (41). Il a été notamment observé une relation de cause à effet entre la présence d'un allèle rare du gène SLCO1B1 (codant pour la protéine OATP1B1, transporteur membranaire retrouvé dans les cellules de composés endrogènes et xénobiotiques) et le développement d'une myopathie sous simvastatine pour les deux membres d'une même famille (53,39). De même, le polymorphisme génétique du gène ABCB1 (codant pour la glycoprotéine P, protéine de transport des médicaments) semble expliquer l'hétérogénéité de survenue d'EI sous statine. Ces susceptibilités individuelles pourraient, en présence de statines, exacerber une faiblesse musculaire pré-existante ou démasquer une pathologie préexistante mais jusqu'alors asymptomatique.

.4 Limites et biais

.4.1 Faible niveau de preuve :

C'est une étude épidémiologique descriptive transversale à partir d'une série de cas, qui est par définition une étude de niveau 4. De surcroît, le nombre de sujets nécessaire n'a pas été calculé.

.4.2 Analyse statistique fondée sur des éléments déclaratifs

Tout d'abord, de nombreuses données sont manquantes notamment concernant les variables numériques qui caractérisent notre population. Les taille, poids et indirectement IMC sont très souvent absents, ne nous permettant pas réellement de conclure sur un impact de l'IMC sur la survenue des myalgies. De même, la dose reçue par chaque individu est peu renseignée avec 63% de cas bien renseignés pour les hommes et 67% pour les femmes.

La représentativité des cas déclarés par rapport aux cas survenus est également à remarquer. Les cas les plus graves sont sûrement sous-représentés, tandis qu'un sous-groupe est sur-représenté. Les déclarations les plus graves – et donc les hospitalisations – sont généralement réalisés par les professionnels de santé hospitaliers (54) C'est à Tours, Toulouse et Marseille que les myalgies sous statines ont été le plus déclarées. Il n'existe aucune explication logique à cette différence entre les différents CPRV. Il n'y a pas de disparité dans les recommandations sur le territoire français quant à l'indication des statines.

Enfin, l'imputabilité des statines concernant les myalgies est dans cette étude peu convaincante. Pour la plupart des cas déclarés, elle est classée comme « douteuse » dans 66% des déclarations concernant les hommes et 65,5% concernant les femmes. Elle est au mieux plausible dans 27,7% des cas chez les hommes et 28,5% des cas chez les femmes.

.4.3 La sous-notification des EI :

Cette étude ne prend pas en compte la sous-notification des EI par les médecins généralistes même si elle est réelle au regard du faible nombre de cas répertoriés sur une période de plus de 20 ans. De façon générale, il a été montré que seulement 5% des EI sont déclarés en médecine générale (38). De plus, seulement 7% des déclarations réalisées en France émanent de la médecine générale (55). Bien qu'il existe une obligation légale de déclaration, ce phénomène persiste dans le temps. La qualité des déclarations peut également être remise en cause car très souvent incomplètes.

Conclusion :

Le risque de myalgies est réel au cours d'un traitement par statines. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une influence du genre favorisant la survenue de ce type d'EI. Pourtant, les myalgies surviennent plus précocement chez les femmes qui sont d'ailleurs susceptibles de moins adhérer à leur traitement, de le suspendre, voir de l'arrêter plus précocement.

Cependant, l'intérêt des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire a été suffisamment prouvé en prévention secondaire, c'est pourquoi il semble important d'être vigilant à leur bonne tolérance clinico-biologique chez les hommes comme chez les femmes.

La déclaration des EI par le MG ou tout autre professionnel de santé est nécessaire à la bonne évaluation et la bonne prescription des médicaments. C'est un enjeu de santé publique trop souvent délaissé.

Bibliographie :

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study : Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of. JAMA. 27 mai 1998;279(20):1615-22.
2. ResearchGroup TAO and C for the AC. ALLHAT-LLT Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA. 18 déc 2002;288(23):2998-3007.
3. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. ARBITER : Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. Circulation. 7 déc 2004;110(23):3512-7.
4. Smilde T, van Wissen S, Awollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. ASAP : Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. The Lancet. 24 févr 2001;357(9256):577-81.
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT-LLA Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 5 avr 2003;361(9364):1149-58.
6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. ASPEN : Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. juill 2006;29(7):1478-85.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 21 août 2004;364(9435):685-96.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. CARE : The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. N Engl J Med. 3 oct 1996;335(14):1001-9.
9. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. avr 1997;20(4):614-20.
10. Albert MA, Glynn RJ, Fonseca FAH, Lorenzatti AJ, Ferdinand KC, MacFadyen JG, et al. JUPITER : Race, ethnicity, and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial. Am Heart J. 1 juill 2011;162(1):106-114.e2.

11. Sasaki J, Arakawa K. KLIS : Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *Atherosclerosis*. 1 juill 2000;151(1):37.
12. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RAH, et al. LIPID : Relationship Between Lipid Levels and Clinical Outcomes in the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease Trial. *Circulation*. 12 mars 2002;105(10):1162-9.
13. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. MEGA : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan: a prospective randomised controlled trial. *The Lancet*. 30 sept 2006;368(9542):1155-63.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 14 juin 2003;361(9374):2005-16.
15. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 1995;26(5):1133-9.
16. Diercks GFH, Janssen WMT, van Boven AJ, Bak AAA, de Jong PE, Crijns HJGM, et al. PREVEND IT : Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the prevention of REnal and vascular ENdstage disease intervention trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol*. 15 sept 2000;86(6):635-8.
17. Leiter LA. PROVE-IT proved it: Lower is better – Pro. *Can J Cardiol*. févr 2006;22(Suppl B):91B-94B.
18. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. REGRESS : Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 15 mai 1995;91(10):2528-40.
19. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL : Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 3 mars 2004;291(9):1071-80.
20. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C, et al. TNT : Treating to New Targets Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 15 janv 2004;93(2):154-8.
21. WOSCOPS : A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45–64 years: Trial design. *J Clin Epidemiol*. 1 août 1992;45(8):849-60.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. REVERSAL : Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 8 avr 2004;350(15):1495-504.

23. Pirillo A, Catapano AL. Statin intolerance: diagnosis and remedies. *Curr Cardiol Rep.* mai 2015;17(5):27.
24. Farcas A, Bucsa C, Leucuta D, Mogosan C, Bojita M, Dumitrascu D. An insight into statin use and its association with muscular side effects in clinical practice. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne.* juin 2015;53(2):153-60.
25. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med.* juin 2011;78(6):393-403.
26. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol.* 1 juill 2016;10(4):833-41.
27. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, et al. Impact of Female Sex on Lipid Lowering, Clinical Outcomes, and Adverse Effects in Atorvastatin Trials. *Am J Cardiol.* 15 févr 2015;115(4):447-53.
28. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
29. La nouvelle législation européenne sur la pharmacovigilance entre en vigueur - Communiqué de l'EMA - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/La-nouvelle-legislation-europeenne-sur-la-pharmacovigilance-entre-en-vigueur-Communique-de-l-EMA>
30. Cérivastatine : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités STALTOR® et CHOLSTAT® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cerivastatine-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marché-AMM-des-specialités-STALTOR-R-et-CHOLSTAT-R>
31. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie.* avr 1985;40(2):111-8.
32. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud. Cent Régional Pharmacovigil Nord-Pas--Calais [Internet]. 2 juill 2014 [cité 28 janv 2018]; Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
33. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 25 nov 2008;52(22):1769-81.
34. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 27 nov 2006;166(21):2307-13.
35. Gulati M, Merz CNB. Advances in Lipid Therapy: The Role of Lipid Treatment in Women in Primary Prevention. *Prog Cardiovasc Dis.* oct 2016;59(2):178-89.

36. Cangemi R, Romiti GF, Campolongo G, Ruscio E, Sciomer S, Gianfrilli D, et al. Gender related differences in treatment and response to statins in primary and secondary cardiovascular prevention: The never-ending debate. *Pharmacol Res.* mars 2017;117:148-55.
37. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 7 janv 2010;138(1):25-31.
38. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1997;43(2):177-81.
39. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2 avr 2003;289(13):1681-90.
40. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* déc 2005;19(6):403-14.
41. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular Side Effects of Statins. *J Cardiovasc Pharmacol.* août 2002;40(2):163.
42. Thompson PD, Parker BA, Clarkson PM, Pescatello LS, White CM, Grimaldi AS, et al. A randomized clinical trial to assess the effect of statins on skeletal muscle function and performance: rationale and study design. *Prev Cardiol.* 2010;13(3):104-11.
43. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 1 janv 2013;127(1):96-103.
44. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol.* oct 2011;27(5):635-62.
45. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 15 avr 2016;118(8):1273-93.
46. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 1 janv 2016;37(1):24-34.
47. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *J Am Coll Cardiol.* 7 févr 2012;59(6):572-82.
48. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 1 mai 2015;36(17):1012-22.
49. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender Differences in Achieving Optimal Lipid Goals in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 15 mai 2014;113(10):1611-5.
50. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender Disparities in Evidence-Based Statin Therapy in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 1 janv 2015;115(1):21-6.

51. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: A meta-analysis. *Clin Ther.* 1 janv 2006;28(1):26-35.
52. Auer J, Sinzinger H, Franklin B, Berent R. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *Eur J Prev Cardiol.* 1 janv 2016;23(1):88-110.
53. Pirillo A, Catapano AL. Statin Intolerance: Diagnosis and Remedies. *Curr Cardiol Rep.* 1 mai 2015;17(5):27.
54. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie.* 1 juin 2017;72(3):351-5.
55. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf.* 2016;39(12):1189-95.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse



VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

Titre de la thèse : IMPACT DU GENRE SUR LA SURVENUE DES MYALGIES SOUS STATINES EN MEDECINE GENERALE

Résumé :

Introduction : Les statines, médicament clé en prévention secondaire, ont démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Leur tolérance reste cependant discutée. Le principal effet indésirable, les myalgies, est fréquemment invoqué. L'impact de différents facteurs, notamment du genre est rarement décrit. L'objectif de cette étude est de déterminer le profil de survenue des myalgies sous statines en fonction du genre.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une série de cas issue des notifications spontanées des médecins généralistes extraite de la base nationale de pharmacovigilance.

Résultats : De 1995 à 2017, 407 cas de myalgies ont été extraits parmi lesquels 165 femmes (40,5%) et 239 hommes (58,7%). Les femmes étaient statistiquement plus âgées que les hommes avec un âge moyen de 62,8ans pour 58,6ans chez les hommes ($p=0,001$). La dose de statines était statistiquement plus basse chez les femmes avec $p=0,014$. Les myalgies survenaient plus précocement chez les femmes avec une moyenne de durée de prise de 328,1 jours contre 437,2 jours chez les hommes ($p=0,157$). Les cas graves restaient rares. L'évolution après arrêt des statines restait dans l'ensemble rassurante et non séquellaire (2% de séquelles chez les hommes et 1% chez les femmes).

Conclusion : Notre étude n'a pas pu mettre en évidence une influence du genre dans la survenue de l'EI myalgies. La sous-notification des EI est de nouveau pointée du doigt et cette étude invite les MG à y porter un plus grand intérêt.

Mots Clés : Statines, effet indésirable, myalgie

Title : GENDER IMPACT ON MYALGIA OCCURENCE IN PATIENTS ON STATINS IN GENERAL MEDICINE

Summary :

Background : Statins are key drugs in secondary prevention, they proved efficiency in cardiovascular morbidity and mortality. Their tolerance has remained controversial. The main side effect, myalgia, is often invoked. The impact of different factors, especially the gender, has been rarely described. The aim of this study is to determine the profile of myalgia occurrence in patients on statin by gender.

Methods : This is a series of cases from spontaneous reports of general practitioners extracted from the french national pharmacovigilance base.

Results : From 1995 to 2017, 407 myalgia were extracted among which 165 women (40,5%) and 239 men (58,7%). Women were statistically older than men with an average age of 62,8, for 58,6 years for men ($p=0,001$). Statins dose was statistically lower in women with $p=0,014$. Myalgia occurred earlier in women with an average treatment duration of 328,1 days versus 437,2 days for men ($p=0,157$). Serious cases were rare. The evolution remained very good and very few sequels occurred when treatment was interrupted (2% sequels in men, 1% in women).

Conclusions : Our study could not show a gender influence on the occurrence of the side effect myalgia. The under-reporting of side effects is again denounced and this study suggests generalist practitioners to carry a greater interest.

Key words : Statins, side effect, myalgia