

Side effects related to muscle on statins in a population at risk in the area of Blida

Effets secondaires liés aux muscles chez une population à risque sous statines dans la région de Blida

A. Bachir Cherif¹, S. Bennouar², M.T. Bouafia¹

1 : Service de médecine et cardiologie. CHU Blida

2 : Laboratoire central de biochimie. CHU Blida

ABSTRACT INTRODUCTION/OBJECTIVES

Statins are the most widely prescribed drug class due to their proven efficacy in reducing cardiovascular risk. Although generally well tolerated, some adverse effects have been reported, including muscle toxicity. The aim of this study is to examine the relationship between statin use and the development of muscle related side effects by assessing the frequency and type of biological and clinical muscle signs.

MATERIALS AND METHODS

This is a single center cross-sectional study. Data collection was carried out following a pre-established protocol, gathering socio-demographic characteristics and personal clinical history. An elevated CPK value is defined as a CPK level >170 IU/l and >190 IU/l in women and men respectively. The muscular signs sought were the presence of cramps, muscle weakness, myalgia and myositis, their association with statin intake was tested by binary logistic regression.

RESULT

Two hundred and sixty-three patients, 81% of whom were treated with statins, were included in this study, the mean age was 62.1±10.6 years, and the sex ratio was 1.02. In 41% of cases, prescribing statins was for secondary prevention of cardiovascular disease. A high CPK value was found in 18.8% of patients, muscle pain in at least one site was found in 21.7%. Isolated myalgia was the most frequent, observed in 40% of cases, myositis in 10%, muscle cramps and weakness were found in 23.8%, 12.4% of patients. Statin intake represents an independent risk factor for muscle cramps (OR 6.9 [1.5-32, p=0.014]), myalgia (2.1 [1.03-4.2], p=0.04) and increased CPK (8.2 [1.1-66], p=0.04).

CONCLUSION

The results of our study confirm that statins are associated with the development of muscle complications of varying spectrum, so a careful muscle screening and investigation of all patients is necessary before any statin prescription. Rigorous consideration of the benefit-risk ratio remains imperative, particularly in primary prevention.

KEY WORDS: Statins, myositis, myalgia, cramps, muscle weakness, CPK.

RÉSUMÉ

Introduction/Objectifs : les statines représentent la classe de médicaments la plus prescrite grâce à leur efficacité prouvée dans la réduction du risque cardiovasculaire. Bien que généralement bien tolérées, certains effets indésirables ont été signalés notamment une toxicité musculaire. L'objectif de cette étude est d'examiner la relation entre la prise de statines et le développement de complications musculaires en évaluant la fréquence et le type de signes musculaires biologiques et cliniques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale uni-centrique. Le recueil des données a été réalisé en suivant un protocole préétabli, rassemblant les caractéristiques sociodémographiques et les antécédents cliniques personnels. Le bilan musculaire a été effectué sur un prélèvement sanguin. Une valeur élevée de CPK est définie par un taux >170 UI/l et >190 UI/l de CPK respectivement chez la femme et l'homme. Les signes musculaires recherchés sont la présence de crampes, de faiblesse musculaire, de myalgie et de myosite. Leur association avec la prise de statine a été testée par régression logistique binaire.

RÉSULTAT

Deux cent soixante-trois patients dont 81% sous statines ont été inclus dans

cette étude. L'âge moyen est de 62.1±10.6 ans, le sexe ratio est de 1.02. Dans 41% des cas, le motif de prescription des statines est en vue d'une prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Une valeur élevée de la CPK est retrouvée chez 18.8% des patients, Une douleur musculaire dans au moins un siège a été retrouvée chez 21.7%. Les myalgies isolées sont les plus fréquentes, observées chez 40% des cas, les myosites chez 10%, les crampes et la faiblesse musculaires sont retrouvées chez 23.8%, 12.4% des patients. La prise de statines représente un facteur de risque indépendant des crampes musculaires (OR 6.9 [1.5-32, p=0.014]), de myalgie (2.1 [1.03-4.2], p=0.04) et de l'élévation de la CPK (8.2 [1.1-66], p=0.04).

CONCLUSION

Les résultats de notre étude confirment que les statines sont associées à l'apparition de complications musculaires de spectre variables. Il est donc nécessaire d'effectuer un bilan musculaire et une enquête minutieuse chez tous les patients avant toute prescription de statines. Une réflexion rigoureuse sur le rapport bénéfice-risque reste impérative particulièrement en prévention primaire.

MOTS CLÉS : Statines, myosites, myalgies, crampes, faiblesse musculaire, CPK.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A (HMGCoA) réductase, ou statines, représentent la classe de médicaments la plus prescrite dans le monde. Grâce à leur effet hypocholestérolémiant, ces molécules ont fait la preuve de leur efficacité dans le contrôle du cours évolutif de la maladie athérosclérotique aussi bien en prévention primaire que secondaire^[1,2].

La première statine ; la Mévastatine était découverte dans les années 70. Actuellement, la famille des statines compte cinq membres commercialisés sur le marché: l'Atorvastatine, la Fluvastatine, la Pravastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine en plus d'une sixième molécule disponible en vente libre sous forme de levure de riz rouge: la Lovastatine^[3,4].

Bien que les statines soient considérées comme un acteur principal dans la lutte contre le risque cardiovasculaire, des questions sont de plus en plus soulevées quant à leur prescription systématique chez les sujets à risque, en raison de leurs nombreux effets secondaires en particulier au niveau musculaire. En effet, les plaintes musculaires liées à la prise des statines sont très fréquentes et concernent plus de 10 % des patients, elles sont très hétérogènes allant d'une simple sensation de courbature à des crampes voir à des douleurs handicapantes ou dans des cas exceptionnels à des rhabdomyolyses potentiellement fatales^[3,4].

L'objectif de ce travail est d'examiner la relation entre la prise de statines et le développement de complications musculaires en évaluant la fréquence et le type de signes musculaires biologiques et cliniques rapportés par les patients pendant le traitement par les statines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Population de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale uni-centrique, prospective, qui a concerné une population de patients des deux sexes, recrutés au niveau de l'unité de consultation du service de médecine interne et de cardiologie de l'hôpital Frantz Fanon, CHU Blida. Les critères de non inclusion sont représentés par : l'âge < 18 ans, présence de : myopathie, affections neurologiques, polytraumatisme ou chirurgies récentes, processus tumoral sous chimio ou radiothérapie, grossesse ou accouchement récent, hémiplégie, tétraplégie ou amputation d'un ou de plusieurs membres, exercice physique intense pendant la semaine qui précède le début de l'étude.

Collection des données démographiques, cliniques et anthropométriques:

Une fiche d'enquête a été établie rassemblant les renseignements suivants: l'âge, le sexe, les antécédents personnels de: diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, événements cardiovasculaires majeurs, hypothyroïdie, rhumatisme ou autres affections inflammatoires aiguës ou chroniques, consommation de tabac et activité physique. La présence de douleurs musculaires a été recherchée via une interview en face à face, trois sièges ont été investigués (membres supérieurs, membres inférieurs et épaules).

Dosage biochimique:

Tous les patients ont été testés pour les paramètres biochimiques suivants : bilan musculaire : créatine phosphokinase (CPK), lactate déshydrogénase (LDH), transaminase glutamo-oxaloacétique (TGO), bilan lipidique : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), cholestérol HDL (HDLc) et cholestérol LDL (LDLc). Glycémie à jeun (GAJ) et bilan rénal : créatinine, urée et électrolytes (sodium et potassium). Le débit de filtration glomérulaire DFG a été calculé par l'équation de « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD).

Définitions:

L'HTA a été définie par une PAS >140 mmHg, une PAD > 90 mmHg ou une prise d'antihypertenseurs [5], le diabète par deux GAJ >1,26 g/l ou une prise d'antidiabétiques [6], la dyslipidémie par une perturbation documentée du profil lipidique ou une prise d'hypolipémiants [6], les événements cardiovasculaires majeurs par une insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC). La formule de Quételet a été utilisée pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC), un IMC normal est compris entre 18.5 et 29.9. L'obésité abdominale a été définie, selon les seuils de National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III, par un tour de taille >102 et 88 cm chez l'homme et la femme respectivement [5]. L'activité physique a été classée en trois catégories selon son intensité et sa durée journalière : faible <30 mn, modérée : 30 à 60 mn et intense >60 mn. La myalgie a été définie par une douleur musculaire sans élévation de la CPK. La myosite par une association de douleurs musculaires et d'élévation du taux du CPK [7]. La CPK élevée était définie selon les normes du laboratoire par une valeur >170 UI/l et >190UI/l respectivement chez la femme et l'homme.

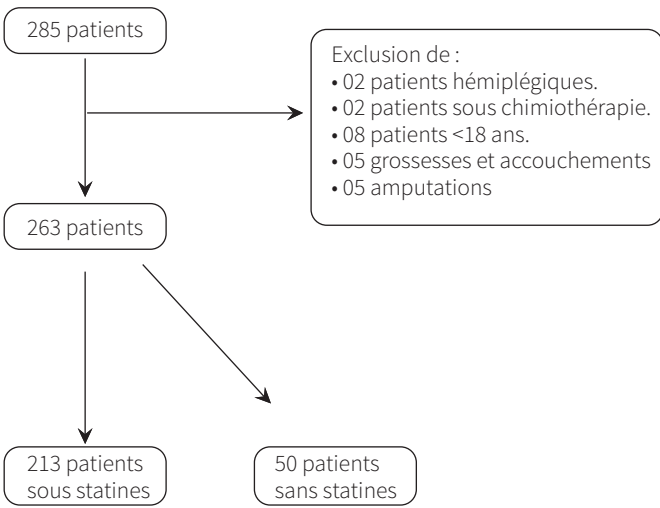
Analyse statistique:

La distribution des variables quantitatives a été testée par les deux approches: Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages et les variables quantitatives sous forme de moyennes ± écart types ou de médiane (interquartiles). La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par le test t de Student ou U de Mann-Whitney selon les cas. Le test χ2 de Pearson et de Fischer exact a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. La régression logistique binaire multi-variée a été utilisée afin de rechercher les facteurs prédictifs de l'atteinte musculaire. Une valeur p < 0.05 a été retenue comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS 25.

RÉSULTATS

Dans cette étude, 285 patients ont été colligés, après application des critères de non inclusion (figure 1), un total de 263 patients ont été enrôlés dans cette étude, dont 213 étaient sous statines.

FIGURE 1 : FLAW-CHART DE LA POPULATION ÉTUDIÉE



Caractéristiques de base de la population étudiée:

Les caractéristiques de base de la population étudiée sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Comparé au groupe sans statines, le groupe sous statines rassemble, significativement, plus d'hommes (45.9% vs 26%, p<0.0001), plus de sujets hypertendus (83.6% vs 16.4%, p<0.0001), plus d'hypothyroïdie (52.9% vs 47.05%, p=0.002) et plus d'antécédents cardiovasculaires (40.8% vs 06%, p<0.0001). Les deux groupes sont cependant comparables en ce qui concerne le pourcentage de diabète, de ménopause de tabagisme et d'activité physique (tableau 1).

En plus, les sujets sous statines étaient significativement plus âgés (62.8±10.7 vs 59.3±6.9, p=0.03), avaient un TT plus élevé (103.9±93.8±13.3, p<0.0001) et une natrémie plus basse (141.3±4.4 vs 143.4±3.7, p=0.03). Comme attendu, les patients sous statines avaient des taux plus bas de CT (1.45±0.44 vs 1.79±0.37, p<0.0001), de TG (1.3±0.63 vs 1.55±0.79, p0.019), d'LDLc (0.73±0.39 vs 1.04±0.32, p<0.0001), et des taux plus élevés d'HDLc (0.46±0.11 vs 0.4±0.11, p=0.003). Aucune différence n'a été objectivée entre les deux groupes en termes d'IMC, de GAJ, de créatinine, de DFG, d'urée et de potassium (tableau 2).

TABLEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS DE L'ÉTUDE :

	Statine (n=213)	Non-Statine (n=50)	Total (n=263)	P
Hommes n (%)	117(45.9)	13(26)	130(49.4)	<0.0001
Ménopause n (%)	52 (72.2)	21 (28.8)	73 (27.8)	0.57*
Tabac n (%)	40 (97.5)	01 (2.43)	41 (15.6)	0.002*
HTA n (%)	204 (83.6)	40 (16.4)	244 (92.8)	<0.0001
Diabète n (%)	81 (77.1)	24 (22.8)	105 (39.9)	0.2
ATCD CV n (%)	87 (40.8)	3 (06)	90 (34.2)	<0.0001*
Hypothyroïdie n (%)	9 (52.9)	8 (47.05)	17 (6.5)	0.002
Rhumatisme n (%)	8 (61.5)	5 (38.5)	13 (4.9)	0.07
Activité physique n (%)				0.11
<30 mn	128 (60.4)	38 (78)	167 (64.4)	
30-60 mn	68 (32.1)	09 (18)	77 (29.4)	
>60 mn	16 (7.5)	02 (04)	18 (06.2)	
Douleurs musculaires n (%)				<0.0001
Total	106 (49.5)	12 (24)	118 (44.7)	
01 siège	46 (21.6)	05 (10)	51 (19.5)	
02 sièges	57 (26.9)	04 (08)	61 (23.3)	
03 sièges	02 (0.9)	03 (06)	05 (1.9)	
Crampes musculaires	50 (23.8)	02 (04)	52 (20)	0.001*
Faiblesse musculaires	26 (12.4)	00	26 (10)	0.006*
Myalgies	83 (39.7)	12 (24)	95 (36.7)	0.03
Myosites	20 (9.6)	00	20 (7.7)	0.01*
CPK élevée n (%)	40 (18.8)	01 (02)	41 (15.6)	0.03*

p : test χ2, p* : test Fischer exact

TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS DE L'ÉTUDE.

	Sous Statines	Non Statines	Total	P
Age (ans)	62.8±10.7	59.3±6.9	62.1±10.6	0.03
IMC (kg/m2)	29.1±05	28.4±5.5	28.9±5.1	0.39
TT (cm)	103.9±11.3	93.8±13.3	102.1±12.3	<0.0001*
GAJ (g/l)	1.35±0.54	1.37±0.54	1.35±0.45	0.79
CT (g/l)	1.45±0.44	1.79±0.37	1.52±0.44	<0.0001
TG (g/l)	1.3±0.63	1.55±0.79	1.35±0.67	0.019
HDLc (g/l)	0.46±0.11	0.40±0.11	0.45±0.11	0.003
LDLc (g/l)	0.73±0.39	1.04±0.32	0.78±0.4	<0.0001
CPK (UI/l)	142±114.3	89.4±33.2	132±105.8	0.002
LDH (UI/l)	405.3±145	349±118	400±143	0.03
TGO (UI/L)	29.1±11.8	23.3±12.7	28±12.2	0.002
Créatinine (mg/l)	10.7±3.3	9.7±2.4	10.3±3.2	0.13
eDFG (ml/mn/1.73m2)	86.9±22.3	89.1±28.1	87.3±23.4	0.58
Urée (g/l)	0.36±0.11	0.37±0.11	0.36±0.11	0.38
Sodium (mmol/l)	141.3±4.4	143.4±3.7	141.53±4.4	0.03
Potassium (mmol/l)	4.8±0.51	4.6±0.52	4.77±0.52	0.08

p: test student. p*: test Mann-Whitney.

Prévalence des signes musculaires cliniques et biologiques :

Globalement, la douleur musculaire était rapportée par 44.5% de la population totale, 49.5% de la population sous statines et seulement 24% des patients sans statines, p<0.0001. La majorité des patients rapportent des douleurs au niveau d'un seul ou de deux sièges. En outre, le groupe sous statines présente des prévalences significativement plus élevées de crampes musculaires, de faiblesse musculaire, de myalgies, de myosites et d'élévation de la CPK (tableau 1).

Le bilan biologique musculaire présenté dans le tableau 2 corrobore les signes cliniques rapportés par les patients, en effet, comparés aux patients sans statines, les patients sous statines présentent des taux plus élevés de CPK (142±114 vs 89±33, p=0.002), d'LDH (405±145 vs 349±118, p=0.03) et de TGO (29±11 vs 23±12, p=0.002).

Association entre la prise de statines et les signes de l'atteinte musculaire :

Le tableau 3 présente les résultats de la régression logistique de l'association entre la prise de statine et l'élévation de la CPK, la présence de myalgies et de crampes musculaires. L'ajustement a été fait par rapport aux facteurs potentiellement confondants à savoir : sexe, âge, IMC, activité physique, HTA, diabète, antécédents cardio-vasculaires, hypothyroïdie, rhumatisme et dose de statine prescrite.

TABLEAU 3 : RÉGRESSION LOGISTIQUE MULTI-VARIÉE DE L'ASSOCIATION PRISE DE STATINES/SIGNES MUSCULAIRES

	CPK élevée		Myalgies		Crampes musculaires	
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P
Non-Statines	1		-	1		-
Sous statines	8.2	[1.1-66]	0.04	2.1	[1.03-4.2]	0.04

OR IC95% : Odd's ration, intervalle de confiance à 95%

Comme présenté dans le tableau 3, la prise de statine est indépendamment associée à un risque huit fois plus élevé d'avoir une CPK élevée (OR=8.2, IC 95% [1.1-66], p=0.04), deux fois plus élevé d'avoir une myalgie (OR=2.1, IC95% [1.03-4.2], p=0.04) et presque sept fois plus élevé d'avoir des crampes musculaires (OR=6.9, IC95% [1.5-32], p=0.014).

DISCUSSION

Dans cette étude observationnelle et uni-centrique, les signes d'atteintes musculaires aussi bien biologiques (taux de CPK, LDH, et TGO) que cliniques (douleurs musculaires : myalgies et myosites, crampes et faiblesse musculaire) ont été recherchés, et leur association avec la prise de statines a été investiguée. Globalement les signes d'atteintes musculaires étaient fréquents dans cette population et concernent la moitié des patients sous statines et le quart de la population sans statines. Une analyse plus poussée a permis de mettre en évidence une association positive et indépendante entre la prise de statine et l'élévation de la CPK, les myalgies et les crampes musculaires. A notre connaissance, cette étude est la première en Algérie conçue pour répondre à cet objectif.

Dans notre série, les douleurs musculaires dans au moins un siège sont notées chez 21.7% des patients sous statines, un résultat comparable (22%) a été rapporté par Buthner et al [8] dans une étude transversale menée à Boston chez plus de 3000 patients âgés de 40 ans et plus. D'autres études par contre, rapportent des résultats complètement différents, Kashani A et al [9] dans un essai clinique randomisé mené également aux Etats Unis, incluant deux groupes de patients sous statines versus placebo, ne trouvent aucune relation significative entre la prise des statines et la survenue de douleurs musculaires. Un des résultats les plus importants de cette étude est l'association mise en évidence entre la prise de statine et l'élévation de la CPK, mais surtout avec la présence de myosite. Ce résultat est en accord avec celui rapporté par des études antérieures. Juan Pedro et al [10], dans une étude transversale menée sur des patients âgés de 18 ans et plus, traités par des statines pendant au moins deux ans ont trouvé un taux moyen de CPK de l'ordre de 241.80 ± 149.00 UI/l. De même, Singh et al [11], dans une étude menée chez 172 patients gériatriques sous statines ont trouvé une élévation du taux de la CPK chez 16.3% et la présence de myosite chez 12%. Sur le plan cellulaire, cette élévation de la CPK et des autres enzymes musculaires peut être expliquée par une lyse des myocytes ou myotoxicité provoquée par les statines. Les mécanismes proposés sont nombreux, mais les plus incriminés sont en rapport avec un blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale, une perturbation de la synthèse des protéines intracellulaires intervenantes dans le métabolisme et l'architecture cellulaire mais surtout une instabilité membranaire par diminution du cholestérol sarcolemmal [12].

Dans notre étude, les myalgies représentent la complication musculaire la plus fréquente avec une prévalence de l'ordre de 40% chez des patients sous statines. Ce constat concorde avec celui rapporté par Bruckert E et al [13] dans une étude menée à Paris incluant plus de 7000 patients hyperlipimiques traités par des doses élevées de statines. Les auteurs rapportent une prévalence de

l'ordre de 42%, de plus, les auteurs ont trouvé que la fréquence des myalgies semble corrélée avec la dose et la durée de prise des statines.

Dans notre étude, les crampes musculaires étaient rapportées par 23.8% des patients sous statines, Millan J et al [14], une étude transversale menée aux Etats Unis et incluant plus que 4000 participants sous statines ont rapporté une prévalence similaire de l'ordre de 28.1% chez les patients sous statines. En pratique clinique, les crampes et la faiblesse musculaire sont des symptômes fréquemment associés à la prise de statines. Les mécanismes sont bien démontrés et sont en rapport avec la perturbation de la production de l'ATP par le muscle strié squelettique. Cette déplétion en ATP, perturbe la fonction de la pompe Na+/K+ ATPase-dépendante ce qui entraîne une augmentation importante du calcium ionisé (Ca2+) cytosolique et mitochondrial à l'origine d'un défaut de relaxation se traduisant cliniquement par des faiblesses ou des crampes musculaires [15].

Nos résultats devront être interprétés en considérant certaines limites. Premièrement, le design transversal de l'étude, en effet, une étude transversale permet de déterminer la prévalence sans pour autant confirmer la nature causale de la relation entre la prise de statines et la survenue de complications musculaires, d'autres études de cohorte ou d'essais cliniques sont nécessaires pour déterminer avec précision quand et pourquoi certains patients deviennent à haut risque musculaire une fois mis sous statines. Deuxièmement, l'utilisation de méthodes d'exploration musculaire plus spécifiques (dosage de la myoglobine, électro-neuro-myogramme...) serait souhaitable afin d'éviter le biais d'information du à la subjectivité lors du rapport des signes musculaires cliniques.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude confirment que les statines sont associées à l'apparition de complications musculaires de spectre variables, allant de quelques formes bénignes (myalgies, crampes, faiblesse...) à des formes sévères (douleurs diffuses, myosites) et ce indépendamment de facteurs de risque documentés tels que la dose prescrite, obésité, activité physique... De ce fait il est nécessaire d'effectuer un bilan musculaire et une enquête minutieuse chez tous les patients avant toute prescription de statines. Enfin, une réflexion rigoureuse sur le rapport bénéfice-risque reste impérative particulièrement en prévention primaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. J Ferrieres, I Durack Bown, P Giral, R Chadarevian, A Benkrtly, E Brauckert ; Education thérapeutique et patients à haut risque : Une nouvelle approche en cardiologie ; Sciences directes ; Janvier 2006.

2. Guilia M, Camirno Olimpia Musumeci, Elena conte ; Risk of myopathy in patients in therapy with statin ; journal of frontiers in pharmacology 2017.

3. Antoine Boulanger Piette, Jean Bergeron, Joel Desgreniers, Michel Côté Levesque, Dominic Brassard, Denis R Joannis, Jerome Frenette ; L'intolérance musculaire aux statines ; Médecine/Sciences ; Décembre 2015.

4. S Franc, P Giral; Muscles et statins; La ettre du neurologue; Novembre 2001.

5. Bachir Cherif A, Bouamra A, Taleb A et al ; Differences in prevalence ; treatment and control rates of hypertension between male and female in the area of Blida (Algeria). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.009>.

6. Bachir Cherif A, Bennouar S, Bouamra A, Taleb A, Hamida F, Temmar M, Bouafia M T ; Prévalence du diabète et des dyslipidémies chez les patients hypertendus dans la région de Blida.

7. P S toure; Purpura thrombopénique, myosite et hépatite cytolytique: une association d'incidents liés à l'atorvastatine.

8. Catherin Buthner, MD, MPH, Roger B Davis, SCD, Suzanne G, Leveille, PhD, Murray A, Mittleman, MD, DrPH and Kenneth J, Mukamal, MD, MPH, MA ; Prevalence of musculoskeletal pain and statin use, J Gen Intern Med 23(8): 1182-6- 2008.

9. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al ; Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials ; Circulation. 2006; 114(25):2788-97.

10. Juan Pedro-Botet, Jesús Millán Núñez-Cortés ; Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions University of California, San Diego 2016.

11. Harmanjit Singh, Avimash Chakrawarti, P Guruprasad, Harjit Singh, Yogendra Kumar Gupta ; Difference on occurrence of muscle related adverse effects of statins XIX among male and female geriatric patients ; Nigerian post graduate medical journal ; 2016 vol 23 issue 4.

12. David Rosenbaum; Intolérance et effets secondaires des statines; MT; 2014.

13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B ; Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients, th PRIMO study ; Cardiovasc drugs ther 2005 19 : 403-14.

14. Millan J, Pedro Potet J, Climent E, Rius J ; Statin associated myopathy in clinical practice ; Results of DAMA study 10 2016/ J arteri 2016 07 003.

15. K. Tazarourte, L. Foudi, H. Foudi, A. Gauthiere, Crush syndrome et rhabdomyolyse ; Pôle Urgence-Réanimation-Médecine-SAMU 77, Melun.