

# Toxicité musculaire des traitements hypocholestérolémiants : fréquence et conduite à tenir

*Statin-associated muscular symptoms: overview and management*

● P. Laforêt\*

## P O I N T S F O R T S

■ Les effets indésirables les plus fréquents des statines sont des myalgies ou une élévation modérée du taux de CPK (< 5N). Les complications musculaires graves sont exceptionnelles (moins d'un cas de rhabdomyolyse mortelle pour 6 millions de prescriptions).

■ Les risques de rhabdomyolyse sont accrus en présence de certains facteurs de risque (âge élevé, insuffisance hépatique ou rénale, diabète, intervention chirurgicale) et lors de la prescription concomitante de certains médicaments interférant avec le métabolisme des statines (fibrates, ciclosporine, antifongiques azolés, macrolides, antiprotéases, amiodarone, vérapamil).

■ La physiopathologie de la toxicité musculaire des statines est complexe et probablement plurifactorielle.

■ Un dosage de CPK devrait être systématiquement effectué avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant afin de dépister une éventuelle pathologie musculaire préexistante et d'aider à la décision médicale lorsque survient un possible effet secondaire du traitement.

■ La recherche d'une pathologie musculaire primitive doit être envisagée après tout effet secondaire musculaire grave, ou lorsque des symptômes persistent plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

■ La fréquence des effets secondaires musculaires des statines doit conduire à l'avenir à l'instauration d'une collaboration étroite entre les spécialistes impliqués dans la prise en charge des anomalies du métabolisme lipidique et les équipes spécialisées en myologie.

**Mots-clés :** Statines – Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase – Toxicité musculaire – Interactions médicamenteuses – Rhabdomyolyse.

## RÉSUMÉ

### RÉSUMÉ

Les complications musculaires associées aux médicaments hypolipémiants, et aux statines en particulier, sont une des principales causes de toxicité musculaire d'origine médicamenteuse. Les manifestations musculaires sont le plus souvent bénignes, dominées par des myalgies ou une élévation modérée du taux de créatine phosphokinase (CPK), mais elles peuvent exceptionnellement donner lieu à des rhabdomyolyses engageant le pronostic vital. La physiopathologie de la toxicité musculaire des statines est complexe, probablement multifactorielle, et les facteurs suivants sont susceptibles d'être en cause : propriétés intrinsèques des statines, interactions médicamenteuses, perturbation de la fluidité membranaire, phénomène d'apoptose, processus inflammatoire, défaut de synthèse de l'ubiquinone ou dysfonctionnement métabolique sous-jacent. La prévention des effets indésirables repose sur la connaissance des interactions médicamenteuses et des facteurs de risque. Le dépistage systématique du taux de CPK avant l'instauration d'un traitement est souhaitable, et il faut systématiquement rechercher une maladie musculaire préexistante au décours de complications musculaires sévères ou lorsque celles-ci ne régressent pas après l'arrêt du traitement.

## SUMMARY

### SUMMARY

*Muscle symptoms induced by lipid-lowering drugs, and statins in particular, are one of the most frequent cause of drug-induced myotoxicity. Muscle adverse events are most often benign, with myalgias or a mild CK levels elevation, but exceptional life-threatening rhabdomyolysis may occur. Pathophysiology of statin-associated muscle toxicity is probably multifactorial, and the following factors may be involved: intrinsic properties of statins, drug interactions, reduction of muscle cell membrane fluidity, inappropriate activation of apoptosis,*

.../...

\* Praticien hospitalier, institut de myologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

.../...

*abnormal immune response, decreased levels of ubiquinone, and underlying genetic metabolic disorder. Prevention of adverse events relies on a better knowledge of drugs interactions and risk factors. We advocate that a pre-treatment baseline CK measurement should always be performed in order to help later clinical decisions, and a muscle disease should be systematically suspected in case of severe myotoxicity, or when muscle symptoms persist a few months after drug withdrawal.*

**Keywords:** Statins – HMG-CoA reductase inhibitors – Myotoxicity – Drug interactions – Rhabdomyolysis.

## INCIDENCE ET PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TOXICITÉ MUSCULAIRE DES HYPOLIPÉMIANTS

Les prescriptions de traitements hypocholestérolémiants, et en particulier des statines, sont aujourd'hui largement répandues dans le monde en raison de la réduction significative de la fréquence des cardiopathies ischémiques et de la mortalité qu'ils entraînent (1-3). Ces traitements sont généralement bien tolérés au long cours, mais leurs principaux effets indésirables sont une toxicité musculaire, qui a été rapportée tant pour les fibrates que pour les statines, allant de myalgies, associées ou non à une élévation du taux de CPK, jusqu'à d'exceptionnelles rhabdomyolyses potentiellement mortelles (4). L'analyse de l'incidence et de la gravité des manifestations musculaires rapportées dans les publications cardiologiques ou pharmacologiques est cependant rendue difficile en raison de l'existence d'une grande confusion nosologique : de nombreuses publications emploient à tort le terme de "myopathie" pour des symptômes musculaires très variables ; le terme de "myosite" est parfois utilisé pour des symptômes associant des myalgies et une élévation du taux de CPK sans que soit effectuée une analyse histologique, et celui de "rhabdomyolyse" a été adopté pour des élévations non précisées des taux de CPK sans myoglobulinurie ni complication générale (5).

Les symptômes musculaires modérés (myalgies, crampes, élévation modérée du taux de CPK) sont nettement plus fréquents que les complications sévères, et leur incidence réelle reste très difficile à apprécier. La fréquence des myalgies sous statines est estimée entre 7 et 25 % suivant les études (6, 7). Cependant, au cours des essais thérapeutiques contrôlés, l'incidence des plaintes douloureuses était le plus souvent identique (environ 5 %) chez les patients traités et chez ceux sous placebo (8).

Les rhabdomyolyses sont exceptionnelles, avec la survenue de façon aiguë d'un tableau de myalgies intenses, d'une impotence fonctionnelle, d'urines sombres et d'une élévation majeure du taux de CPK au-delà de 10 000 UI/l. L'incidence des rhabdomyolyses mortelles reste extrêmement faible, et est évaluée à

moins d'un cas pour 6 millions de prescriptions (8), exception faite de l'incidence anormalement élevée des complications graves survenues avec la cérvastatine (52 décès au total), qui a dû être retirée du marché en 2001.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOXICITÉ MUSCULAIRE DES STATINES

Les mécanismes rendant compte de la toxicité musculaire des hypocholestérolémiants sont complexes et restent mal connus. Il est possible que plusieurs effets s'additionnent, certains patients ayant peut-être une susceptibilité musculaire métabolique ou génétique favorisant la survenue d'effets indésirables.

La toxicité musculaire des statines dépend tout d'abord de la dose prescrite et des propriétés pharmacologiques propres à chaque molécule, notamment leur degré de lipophilie. Elle est susceptible d'être majorée par la prescription concomitante d'autres traitements interférant avec le système cytochrome P450, par le biais duquel sont métabolisées la plupart des statines. En dehors du cas particulier de la cérvastatine, il ne semble pas y avoir de différence dans l'incidence des complications musculaires entre les différentes statines commercialisées (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine). Le risque de complications musculaires est accru en particulier lors de la coprescription de ciclosporine, d'érythromycine, de drogues antifongiques azolées, de macrolides, de vérapamil, d'amiodarone et d'antiprotéases (5). Le risque de complications musculaires est également particulièrement élevé lors de la coprescription de fibrates et surtout de gemfibrozil (9), par le biais de l'inhibition de la glucuronidation des statines, de nombreux décès ayant été imputés à l'association de gemfibrozil et de cérvastatine.

Les autres facteurs susceptibles de majorer la toxicité musculaire des statines sont : l'âge avancé, l'hypothyroïdie, le diabète, l'insuffisance rénale ou hépatique, les périodes périopératoires, et la consommation de pamplemousse en grandes quantités.

Différentes hypothèses physiopathologiques sont par ailleurs envisagées pour tenter d'expliquer les mécanismes de la toxicité des statines sur la fibre musculaire (10).

✓ L'un des mécanismes le plus souvent invoqué reste la toxicité mitochondriale en raison de l'inhibition de la formation de mévalonate, précurseur de l'ubiquinone (coenzyme Q10), cofacteur de la chaîne respiratoire mitochondriale (*figure, p. 136*). Les arguments en faveur de cette hypothèse sont la réduction des taux de coenzyme Q10 sérique ou musculaire, qui a pu être retrouvée de façon inconstante chez certains patients (11), ainsi que la présence d'anomalies mitochondriales ou de surcharge lipidique sur des biopsies musculaires effectuées en raison de la survenue de douleurs ou de faiblesse musculaire sous traitement (12). Cependant, très peu de travaux ont comporté une analyse enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale, dont le dysfonctionnement n'est pas clairement démontré (13).

✓ Il a récemment été mis en évidence une fréquence anormalement élevée de sujets porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote au sein des gènes de la myophosphorylase ou de la carnitine

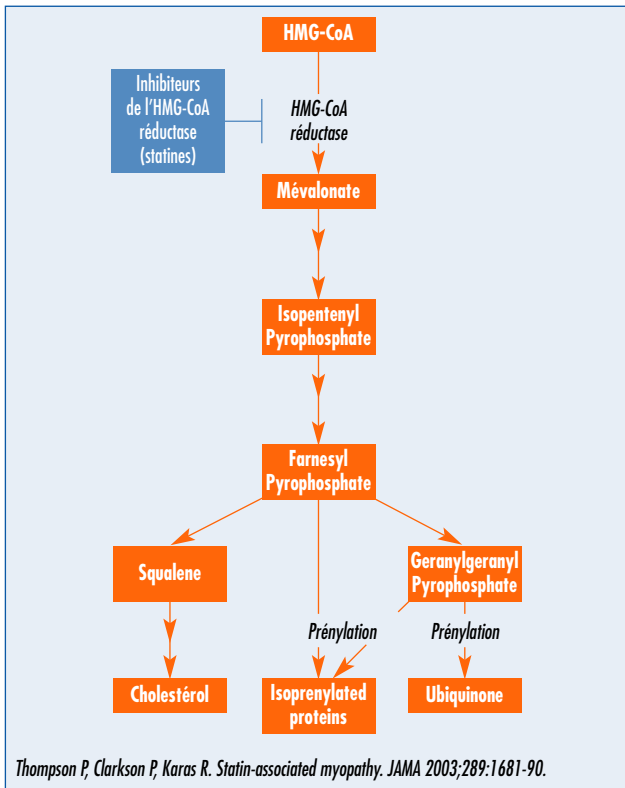


Figure. Schéma du métabolisme de la HMG-CoA.

palmitoyltransférase (CPT) II, parmi des patients ayant présenté des complications musculaires (14). Ces données suggèrent que l'apparition des complications musculaires chez certains patients pourrait être déclenchée par la présence d'un déficit enzymatique partiel sur l'une des différentes voies du métabolisme musculaire.

✓ La réduction du taux de cholestérol est susceptible d'entraîner une perturbation de la fluidité de la membrane musculaire par le biais d'une diminution du pool de cholestérol libre, pouvant expliquer la survenue de modifications des propriétés électriques ou de phénomènes de nécrose.

✓ Un phénomène d'apoptose a également pu être mis en évidence sur des myotubes humains cultivés en présence de cérvastatine. Ce processus d'apoptose pourrait être secondaire à l'inhibition de la synthèse de protéines régulatrices isoprénylées intervenant dans la maintenance et la croissance cellulaire (15).

✓ De rares observations de polymyosites paraissant déclenchées par la prise d'hypocholestérolémiants et régressant après l'arrêt des traitements ont également été rapportées (16). Il est difficile de savoir s'il s'agit là de coïncidences ou de réelles associations, mais il est intéressant de noter que, dans certains cas, un traitement immunosuppresseur de courte durée a permis d'entraîner une guérison sans rechutes, contrairement à ce que l'on observe le plus souvent dans la prise en charge des myosites auto-immunes. Le processus inflammatoire pourrait être déclenché dans ce cas par l'exacerbation des phénomènes de nécrose mus-

culaire physiologique induits par l'exercice, qui entraînerait secondairement une réponse immune inadaptée chez certains sujets prédisposés (17).

## COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS HYPOCHOLESTÉROLÉMIANTS EN PRATIQUE

### Myalgies et élévation du taux de CPK

Il s'agit des effets indésirables les plus fréquents des traitements hypolipémiants, pouvant survenir avec les deux principales classes d'hypolipémiants, fibrates ou statines. Paradoxalement, très peu de descriptions sémiologiques de ces douleurs ont été jusqu'à présent rapportées dans la littérature, probablement en raison de leur caractère le plus souvent bénin. Au cours d'une étude observationnelle fondée sur des questionnaires et menée chez 815 patients traités dans le service de prévention cardiovasculaire de la Pitié-Salpêtrière, 20 % d'entre eux ont rapporté la survenue de douleurs musculaires (6) ; les douleurs musculaires étaient généralisées dans 54 % des cas et localisées dans 46 % des cas, prédominant le plus souvent aux membres inférieurs (73 %). Les douleurs étaient aggravées par l'exercice physique chez 46 % des patients, et par le repos chez 57 % des patients. Enfin, deux pics de début des douleurs ont été observés : le premier au cours du premier mois de traitement (25 % des patients), et le second après un an (25 % des cas). Des douleurs tendineuses ont également été rapportées par près de la moitié des patients, le plus souvent en association avec les douleurs musculaires.

L'intensité des douleurs musculaires est très variable. Une élévation modérée du taux de CPK de deux à trois fois les valeurs normales est fréquemment associée, mais elle peut également être observée isolément, sans qu'il y ait de corrélation claire entre l'intensité des douleurs et les taux de CPK. Lorsque les myalgies deviennent invalidantes et/ou si le taux de CPK devient trop élevé (> 5N), le traitement doit être interrompu ; l'on assiste le plus souvent à une amélioration des signes cliniques et biologiques dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Dans l'étude de Franc et al. (6), les douleurs musculaires avaient complètement disparu après arrêt du traitement chez 45 % des patients, et avaient nettement diminué chez 42 % d'entre eux. Ce cas de figure est celui qui est le plus fréquemment rencontré, et il est rare qu'un avis spécialisé soit demandé dans ce contexte. Une minorité de patients cependant conserve des douleurs musculaires chroniques plusieurs mois voire des années après l'arrêt du traitement. Le diagnostic de "fibromyalgies" doit alors être envisagé, malgré toutes les inconnues physiopathologiques sous-tendues par ce type de diagnostic, et l'existence d'un syndrome anxio-dépressif sous-jacent doit être attentivement recherchée.

### Rhabdomyolyse survenant au cours d'un traitement hypocholestérolémiant

La rhabdomyolyse aiguë est la complication la plus grave des traitements hypocholestérolémiants. Elle reste heureusement particulièrement rare, et peut survenir aussi bien dans les jours sui-

avant l'introduction du traitement qu'après plusieurs mois. Elle est favorisée, dans la majorité des cas, par un terrain prédisposant, des posologies élevées ou des interactions médicamenteuses [notamment l'association à la ciclosporine et au gemfibrozil] (10). En dehors des cas où la rhabdomyolyse est clairement d'origine iatrogène, il faut toujours s'interroger sur la possibilité de l'existence d'une pathologie musculaire préexistante, et notamment une myopathie métabolique lorsque la rhabdomyolyse survient au décours d'un effort physique. La conduite pratique consiste alors à effectuer un bilan, à distance du traitement des complications rénales éventuelles, qui devra toujours comporter une biopsie musculaire permettant des analyses histo-enzymologiques. Des analyses biochimiques à la recherche d'une anomalie de bêta-oxydation mitochondriale ou d'un déficit en carnitine palmitoyltransférase pourront également être pratiquées compte tenu des résultats de travaux récents suggérant la possibilité d'un dysfonctionnement métabolique sous-jacent aux complications musculaires des statines (14).

### **Élévation du taux de CPK persistante à distance de l'arrêt des hypocholestérolémiants**

Chez certains patients pour lesquels le traitement a dû être interrompu en raison d'une élévation du taux de CPK, la persistance de taux anormalement élevés est parfois constatée après plusieurs mois sans traitement. La découverte d'une élévation isolée des CPK plus de trois mois après l'arrêt d'un traitement hypolipémiant doit conduire à rechercher une affection musculaire sous-jacente, même si l'examen clinique est strictement normal (il est malheureusement exceptionnel de disposer de dosages des CPK antérieurs à l'instauration du traitement hypolipémiant, ce qui permettrait pourtant de savoir si l'élévation enzymatique était déjà présente avant tout traitement). On éliminera tout d'abord les causes les plus fréquentes d'élévation isolée et modérée (< 3N) du taux de CPK : sujet sportif (on demandera un contrôle du taux de CPK après une semaine d'interruption de toute activité sportive), sujets africains et antillais, et hypothyroïdie [qui serait susceptible de rendre compte également d'une hypercholestérolémie] (19). Lorsque les taux de CPK avoisinent 1 000 UI/l au repos, il faut alors envisager un bilan comportant notamment une échocardiographie et un scanner musculaire, examens susceptibles de mettre en évidence des anomalies renvoyant vers une dystrophie musculaire. La réalisation d'une biopsie musculaire est, dans ce dernier cas, le plus souvent justifiée, mais elle doit être effectuée dans un service spécialisé afin de permettre l'analyse des protéines de la membrane musculaire par immunocytochimie et Western-Blot.

### **Apparition d'une faiblesse musculaire sous traitement hypocholestérolémiant**

La survenue d'une authentique faiblesse musculaire n'étant pas, contrairement aux myalgies, un effet indésirable habituel, il faut toujours rechercher une maladie neuromusculaire à l'origine du déficit moteur. Compte tenu du grand nombre de

patients traités par statines, il n'est pas exceptionnel non plus qu'un dosage systématique du taux de CPK réalisé au cours du traitement conduise à la découverte d'une affection musculaire, dont les symptômes peuvent rester discrets. On recherchera alors attentivement d'éventuels antécédents familiaux évocateurs d'une maladie musculaire génétique. Le bilan complémentaire devra toujours comporter au minimum un électromyogramme ainsi qu'un bilan cardiologique, et celui-ci sera souvent complété par une imagerie musculaire (scanner ou IRM) ainsi que par une biopsie musculaire, après avoir écarté les principales maladies dont le diagnostic moléculaire peut être réalisé en routine, en fonction de l'orientation clinique (maladie de Steinert et myopathie facio-scapulo-humérale). Un rôle aggravant des statines peut être discuté dans certaines observations (20), et l'on hésite souvent pour cette raison à réintroduire un traitement chez ces patients. Il n'existe toutefois pas de contre-indication absolue à introduire un traitement hypolipémiant chez un patient atteint de maladie musculaire, si celui-ci s'avère indispensable, car les preuves d'une aggravation de ces maladies ne sont pas clairement établies. Cependant, une attention particulière doit probablement être portée aux patients atteints d'une myopathie métabolique, et notamment d'une maladie mitochondriale, en raison de la possibilité d'un blocage de la synthèse du coenzyme Q10 induit par les statines : l'indication d'un traitement par statine devra donc être rigoureusement posée chez ces patients, et elle pourra éventuellement être associée à la prescription de coenzyme Q après demande d'ATU nominative (Ubiten® ou Decorenone®).

### **Conduite à tenir devant une complication musculaire survenant au cours d'un traitement hypolipémiant**

Les principales mesures permettant de restreindre les risques de complications musculaires sont de limiter les prescriptions d'hypolipémiants chez les patients ayant un terrain à risque, de respecter des contre-indications médicamenteuses, ainsi que d'éviter, dans la mesure du possible, les associations de statines et de fibrates. Il faut également avertir les patients des complications musculaires possibles, tout en relativisant leur gravité, en leur demandant de consulter en urgence en cas d'accès de myalgies intenses ou d'urines foncées.

L'arrêt des statines n'est pas nécessaire lorsque les myalgies restent supportables ou si le taux de CPK est inférieur à 5 fois la normale. En revanche, si les douleurs deviennent invalidantes ou si le taux de CPK s'élève à plus de 1 000 UI/l au repos, l'arrêt du traitement est inévitable. La réintroduction d'un traitement hypolipémiant reste possible après normalisation des anomalies cliniques ou biologiques, en s'orientant vers le choix d'une autre statine ou d'une autre classe d'hypolipémiant. Au décours d'une rhabdomyolyse, la réintroduction d'une statine doit cependant être proscrite. L'intervention d'un endocrinologue spécialiste en métabolisme lipidique est à ce stade hautement souhaitable afin d'apprécier au mieux l'indication du traitement hypolipémiant en fonction des facteurs de risques cardiovasculaires du patient et des effets indésirables antérieurs.



Lorsque des douleurs musculaires ou une élévation importante du taux de CPK (> 3N) persistent après plusieurs mois d'arrêt du traitement, un bilan neuromusculaire au sein d'une consultation spécialisée est nécessaire. Un bilan musculaire approfondi devra également être systématiquement réalisé après un épisode de rhabdomyolyse aiguë et devant l'apparition d'une faiblesse musculaire, car il faut alors rechercher une maladie musculaire sous-jacente qui a pu être révélée par la prise d'hypolipémiants.

## CONCLUSION

Les médicaments hypolipémiants, et les statines en particulier, sont aujourd'hui la principale cause de toxicité musculaire d'origine médicamenteuse. Cependant, ces complications sont heureusement le plus souvent de sévérité modérée, dominées par des myalgies ou une élévation du taux de CPK inférieure à 5 fois les valeurs normales, et rentrent le plus souvent dans l'ordre après arrêt du traitement. Les rhabdomyolyses sévères restent exceptionnelles et sont souvent en rapport avec la coexistence de facteurs aggravants, interactions médicamenteuses ou autres facteurs de risque. Par ailleurs, il n'est pas démontré que la surveillance clinique systématique du taux de CPK au cours du traitement permette de prévenir la survenue de complications musculaires.

L'utilité de la réalisation systématique d'un dosage de CPK avant instauration d'un traitement par statines reste discutée : l'Affsaps ne recommande pas de dosage initial systématique, tandis que certains auteurs (10) et des comités d'experts américains ont conseillé de faire un dosage de CPK avant de débiter un traitement (5). Des motifs économiques ont en fait souvent été invoqués pour déconseiller le dosage systématique du taux de CPK, alors que le coût de cette analyse est équivalent à seulement deux jours de traitement par statines ! Compte tenu des nombreuses inconnues qui persistent encore sur la physiopathologie de la toxicité musculaire de ces médicaments, l'instauration d'un traitement hypolipémiant devrait à notre avis être toujours précédée d'un dosage systématique du taux de CPK, afin de dépister une éventuelle pathologie musculaire préexistante et d'aider à mieux interpréter une élévation des CPK survenant au cours du traitement.

La complexité des mécanismes présidant à la toxicité musculaire des traitements hypolipémiants et la découverte non exceptionnelle de maladies musculaires à l'occasion de la prescription de ces traitements indiquent la nécessité de collaborations étroites entre les endocrinologues ou les cardiologues impliqués dans la prise en charge des désordres du métabolisme lipidique et les spécialistes des maladies musculaires. Enfin, il est nécessaire que soient poursuivies des études fondamentales concernant la phy-

siopathologie de la toxicité musculaire des hypolipémiants et la recherche de facteurs prédisposants à ces complications, malgré l'amélioration incontestable qu'apportent ces traitements sur le plan de la mortalité cardiovasculaire. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
2. Scandinavian Statin Survival Study (4S). Randomized trial of 4,444 patients with coronary artery disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
4. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
5. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002;567-72.
6. Franc S, Dejager S, Bruckert E et al. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:459-65.
7. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2002;22:441-57.
8. Thompson P, Clarkson P, Karas R. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
9. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
10. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408-16.
11. Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:8931-4.
12. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581-5.
13. Lamperti C, Naini A, Lucchini V et al. Statin related myopathy and CoQ10 deficiency. Communication affichée n° 368. Congrès Myologie 2005, Nantes, France.
14. Vladutiu G, Isackson P, Wortmann R et al. Metabolic muscle disorders and cholesterol-lowering drugs. *Arthritis Rheum* 2004;S667.
15. Johnson TE, Zhang X, Bleicher KB et al. Statins induce apoptosis in rat and human myotube cultures by inhibiting protein geranylgeranylation but not ubiquitination. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200:237-50.
16. Giordano N, Senesi M, Mattii G et al. Polymyositis associated with simvastatin. *Lancet* 1997;349:1600-1.
17. Miller JAL. Statins-challenges and provocations. *Cur Opin Neurol* 2005;18:494-6.
18. Marais GE, Larson KK. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med* 1990;112:228-30.
19. Lang JE, Wang P, Glueck CJ. Myopathy associated with lipid lowering therapy in patients with previously undiagnosed or undertreated hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1996;254:85-92.
20. Franc S, Bruckert E, Giral P et al. Rhabdomyolyse chez des patients traités par hypolipémiants et ayant une myopathie préexistante. *Presse Med* 1997;26:1855-8.