



Société Française d'Athérosclérose

**Lettre n° 39, septembre 2008**

## **Une prédisposition génétique à la myopathie induite par les statines ?**

**Pr Alexandre Fredenrich**

**Service de Diabétologie-Endocrinologie et Centre Clinico-Biologique de l'Athérosclérose, Hôpital Pasteur, CHU de Nice**

L'article suivant est sous la responsabilité de son auteur. Un commentaire scientifique documenté peut lui être adressé. Ce commentaire et la réponse de l'auteur seront publiés ultérieurement sur le site, après accord du comité de rédaction.

### **Introduction**

L'incidence des myopathies sous traitement par statine est évaluée à 1 cas pour 10 000 patients par an aux doses standard (20 à 40 mg/j de simvastatine), mais augmente avec des doses plus fortes, ou avec des traitements concomitants, qui modifient le métabolisme des statines. Jusqu'à présent, aucun facteur prédictif de myopathie n'a pu nettement être mis en évidence, malgré quelques résultats impliquant le cytochrome P450.

### **Méthodes**

C'est dans ce contexte que les investigateurs de l'étude SEARCH ont cherché à savoir si une base génétique pouvait être dégagée. Cette étude a inclus plus de 12 000 patients en prévention secondaire, randomisés entre 20 et 80 mg de simvastatine, afin d'évaluer la survenue d'événements cardiovasculaires. Dans le groupe 80 mg, 98 patients sur 6031 ont eu des signes de myopathie, contre 8 patients sur 6033 dans le groupe 20 mg.

Une enquête génétique (testant plus de 300 000 *single nucleotide polymorphism*, SNP) a été menée chez 85 patients ayant eu une myopathie dans le groupe 80 mg, qui ont été appariés selon le sexe, l'âge, et le taux de filtration glomérulaire estimé à 90 témoins sans myopathie également traités par 80 mg de simvastatine.

### **Résultats**

L'étude a permis de mettre en évidence une forte association ( $p = 4 \times 10^{-9}$ ) entre la présence d'une myopathie et un SNP (rs4363657, allèle C non-codant) situé sur le chromosome 12, dans l'intron 11 du gène SLCO1B1. Ce SNP était en déséquilibre de liaison presque complet avec l'allèle rs4149056, relié au métabolisme des statines. La prévalence de l'allèle C était de 0.13 chez les témoins. L'OR de myopathie était de 4.3 (2.5-7.2) par copie d'allèle C, et de 16.9 (4.7-61.1) pour les homozygotes CC comparés aux homozygotes TT. Plus de 60% des cas de myopathie ont pu être attribués au variant C.

Le gène SLCO1B1 code pour un peptide transporteur d'anion, appelé OATP1B1, qui intervient dans la captation hépatique de différents médicaments, dont les statines. Globalement, les concentrations plasmatiques des statines sont plus élevées chez les patients porteurs de l'allèle C, ce qui peut expliquer le risque accru d'apparition d'une myopathie.

### **Conclusion**

Il est bien entendu impossible de génotyper tous les patients traités par statines (environ 5 millions en France), ce qui relativise l'intérêt pratique de cette étude, mais pour certains patients présentant réellement une intolérance aux statines de type musculaire, ce génotypage pourrait venir étayer ce diagnostic, et faire envisager alors un traitement normolipémiant plus adapté à ces patients.

### **Mots-clés**

Statines, myopathies, génétique

### **Référence**

SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99.