Douleurs diffuses sous statines

M. ANDREJAK
Service de Pharmacologie, CHU, AMIENS.

La toxicité potentielle des statines sur le muscle est un effet indésirable bien connu. Elle a fait l'objet d'une couverture médiatique particulière lors du retrait retentissant de la cérivastatine en 2001. Celui-ci était à la hauteur du risque lié à la possibilité de conséquences sévères, à savoir des rhabdomyolyses pouvant (très exceptionnellement) être à l'origine d'une évolution fatale avec cette molécule, dans des conditions particulières d'utilisation. En fait, cette toxicité sur le muscle avait déjà été observée avec les fibrates et pourrait vraisemblablement exister avec les nouvelles classes d'hypocholestérolémiants.

QU'EN EST-IL EN PRATIQUE COURANTE DE CETTE TOXICITE MUSCULAIRE DES STATINES ?

Bien entendu, toutes les douleurs diffuses sous statines ne sont pas nécessairement d'origine musculaire. De nombreux diagnostics doivent être éliminés dont la fibromyalgie. Ce diagnostic est posé devant une histoire de douleurs diffuses et l'existence de points de sensibilité spécifiques à la palpation digitale et qui peut s'intégrer dans le syndrome de fatigue chronique.

Sur le plan clinique, les douleurs diffuses imputables aux statines correspondent le plus souvent à de simples myalgies inexpliquées, touchant préférentiellement les muscles proximaux des membres inférieurs. Peuvent s'y associer une sensibilité douloureuse inexpliquée, éventuellement associée à une impression de fatigue musculaire, de crampes… Ces myalgies peuvent aussi s'accompagner de douleurs tendineuses (des tendinopathies isolées ont par ailleurs été exceptionnellement rapportées sous statines). Un point d'orientation important est l'association à une élévation des CPK d'origine musculaire.

L'interruption du traitement s'impose pour des taux supérieurs à 5 fois la normale, constatés à distance de tout exercice physique important et si possible contrôlés dans les 5 à 7 jours. L'élévation des CPK n'est cependant pas constante. Dans certains cas, des myalgies peuvent être imputables aux statines malgré des CPK tout à fait normales, comme cela a été rapporté chez des patients qui avaient reçu en aveugle soit la statine incriminée, soit un placebo, et qui présentaient des douleurs musculaires tout en ayant des CPK normales uniquement pendant les périodes où ils recevaient la statine. Il a pu de plus être démontré chez ces patients le caractère réel de l'atteinte musculaire à CPK normales par biopsie musculaire. Ainsi, l'existence de douleurs musculaires inexpliquées avec gêne fonctionnelle marquée peut justifier l'arrêt des statines, même si les CPK sont normales ou peu augmentées.

Des atteintes musculaires plus sévères sont très rarement observées, dont les rhabdomyolyses avec élévation majeure des CPK, myoglobunurie et insuffisance rénale aiguë. Dans une méta-analyse récente basée sur 13 essais et 80 000 patients, il a été extrapolé à 67 000 le nombre de patients à traiter pendant un an avec une dose moyenne de statines pour observer un cas de rhabdomyolyse. Dans les enquêtes de pharmacovigilance, les atteintes musculaires les plus sévères notifiées sont de 1 cas pour 100 000 patients-années (8 fois plus pour la cérivastatine).

Les facteurs suivants ont été présentés comme favorisant la survenue d'atteintes musculaires : âge avancé (en particulier après 80 ans), sexe féminin, petit poids corporel, polymédication, insuffisance rénale, période périopératoire, diabète, hypothyroïdie, altération de l'état général, traumatisme, ingestion massive d'alcool. Une maladie neuromusculaire préexistante est également considérée comme une situation à risque pour l'utilisation des statines. Si des complications musculaires peuvent être observées chez des patients présentant une myopathie congénitale, cela n'a cependant absolument rien de systématique et l'existence d'une maladie musculaire préalable n'est pas une contre-indication à la prescription d'une statine.

Les myalgies survenant sous statines sont relativement fréquentes, généralement réversibles en 2 à 3 semaines après l'interruption du traitement. Dans certains cas, la régression des douleurs peut n'être obtenue qu'après un délai plus long. Néanmoins, la persistance de troubles musculaires à distance doit inciter à rechercher une pathologie musculaire sous-jacente ou une hypothyroïdie (+++). Très exceptionnellement, ont été rapportés des cas de polymyosites induites ou révélées par la prise d'hypolipémiants, statines ou fibrates. L'arrêt du traitement est alors sans effet sur la symptomatologie et un traitement immunosuppresseur peut s'imposer après confirmation histologique.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYMPTOME MUSCULAIRE SOUS STATINE

En pratique, on réalisera un dosage des CPK et, en fonction du résultat, de leur évolution et de l'indication thérapeutique :

• ***Si les CPK sont augmentées au-delà de 5 fois la normale,*** le traitement doit être interrompu.

• ***Si les signes musculaires entraînent une gêne fonctionnelle quotidienne importante,*** un arrêt du traitement doit être envisagé, même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale, en effectuant un test d'arrêt-réintroduction pour vérifier l'imputabilité des myalgies.

• ***A distance de l'arrêt,*** si le rôle de la statine dans la survenue des myalgies est confirmé, ***trois alternatives sont possibles :***
– réintroduire une autre statine, sous surveillance, et en augmentant progressivement les doses,
– puis, si nécessaire (car réapparition de douleurs musculaires), employer l'ézétimibe qui a une indication en monothérapie en cas d'intolérance aux statines… mais des douleurs musculaires ont été rapportées également avec ce médicament,
– discuter de l'utilisation d'autres hypolipémiants : fibrates, cholestyramine.

DOSE-DEPENDANCE ET ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Deux facteurs sont importants à prendre en considération dans les effets indésirables musculaires : la dose-dépendance et les associations médicamenteuses.

• ***En ce qui concerne la dose-dépendance*** des effets musculaires des statines, celle-ci a été bien établie dans les essais cliniques. Les effets musculaires sont d'autant plus fréquents que de fortes doses sont utilisées. Des chiffres concernant des observations de pratique quotidienne en dehors du cadre des essais ont été rapportés dans une étude française (Bruckert *et al.*) présentée au dernier congrès de l'American College of Cardiology. Cette étude portait sur 7 924 patients hyperlipidémiques ayant reçu au moins 3 mois de traitement par statines aux doses maximales recommandées ou ayant arrêté ce traitement dans les 3 mois précédents en raison de problèmes musculaires :
– 10,5 % des patients de la population étudiée ont rapporté durant la période de 3 mois des symptômes musculaires,
– dans 1/4 des cas, les douleurs musculaires étaient permanentes,
– dans 39 % des cas, les patients devaient prendre des antalgiques pour atténuer les symptômes.

En pratique, les fortes doses doivent être évitées dans les situations à risque musculaire envisagées précédemment et en particulier chez les patients âgés.

• ***En ce qui concerne les associations médicamenteuses,*** elles sont bien connues au moins pour certaines statines et, dans certains cas, elles peuvent expliquer un risque majoré de rhabdomyolyse comme le cas de l'association cérivastatine (retirée en 2001) et gemfibrozil. Le risque lié aux associations médicamenteuses concerne plus particulièrement l'association de simvastatine et d'atorvastatine avec les inhibiteurs du CYP3A4 (macrolides, antifongiques azolés tout particulièrement). Il faut en particulier savoir penser à des inhibiteurs enzymatiques qui pourraient être pris à l'insu du médecin (par exemple prise locale d'un antifongique en poudre pour traiter une onychomycose).

Enfin, pour être complet, il faut rappeler que dans de très rares cas (se présentant exceptionnellement sous la forme de douleurs diffuses), il peut s'agir de polyneuropathies (plutôt sous la forme d'atteintes sensitives ou sensitivomotrices) qui peuvent être imputées à la prise de statines. ■

Bibliographie

FAUCHAIS AL, BA JI, MAURAGE P *et al*. Polymyosites induites ou associées aux traitements hypolipémiants. *Rev Med Interne*, 2004 ; 25 : 294-8.

CHONG PH, BOSKOVICH A, STEVKOVIC N, BARRETT RE. Statin-associated peripheral neuropathy : review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2004 ; 24 : 1 194-203.

ANDREJAK M, GRAS V, CARON J. Atteintes musculaires sévères sous statines : bilan des cas notifiés en France jusqu'à février 2002 et données concernant les risques liés à la cérivastatine. *Therapie*, 2005 ; 60 : 299-304.

PHILLIPS PS, HAAS RH, BANNYKH S *et al*. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*, 2002 ; 137 : 581-5.

Cholesterol treatment trialist's collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1 267-78.

Risque musculaire des statines. Afssaps. Juin 2002.