Utilisation des statines

Quels effets au niveau musculaire ?

Les statines, en inhibant la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), diminuent le LDL cholestérol et constituent la pierre angulaire de la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. Ces molécules présentent une bonne tolérance, mais leur utilisation peut être limitée par une toxicité musculaire dont la physiopathologie est complexe et non totalement élucidée. La connaissance de la symptomatologie clinique qui peut revêtir des formes diverses et de la prise en charge optimale des effets secondaires musculaires liés aux statines est fondamentale afin d'améliorer l'observance au traitement et donc le pronostic cardiovasculaire.

Dr François Bughin, Pr Jacques Mercier*

CLINIQUE

ÉPIDÉMIOLOGIE

La toxicité musculaire est l'effet secondaire le plus fréquent des statines et la principale cause d'arrêt du traitement, constituant une barrière pour la réduction du risque cardiovasculaire.

Les effets secondaires légers et transitoires sont fréquents, avec une prévalence de 7 à 29 % dans les registres, alors que les plus sévères (myosite, rhabdomyolyse) le sont nettement moins (< 1/1 000) (1). Les résultats des différentes études randomisées contrôlées ne démontrant pas d'augmentation d'incidence de toxicité musculaire sous statine (2) sont à interpréter en ayant à l'esprit que les populations les plus à risques (personnes âgées, comorbidités…) sont sous-représentées dans ces études. La seule étude conçue pour étudier l'effet des statines sur les plaintes et la fonction musculaire est l'étude STOMPT (3). Elle a montré 9,4 % de myalgies après 6 mois de traitement par atorvastatine (80 mg) *versus* 4,6 % dans le groupe placebo sans différence de force musculaire ou de performance à l'exercice.

*Département de physiologie clinique, CHU Montpellier ; Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, université de Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier

SYMPTOMATOLOGIE

La présentation clinique des atteintes musculaires est hétérogène et une des difficultés provient de l'absence de terminologie commune reconnue par l'ensemble des sociétés savantes. Les **tableaux 1 et 2** reprennent les classifications les plus récentes, basées sur la symptomatologie et le dosage de la créatine kinase (CK) plasmatique. La société européenne d'athérosclérose propose d'employer le terme de symptômes musculaires associés aux statines (SMAS) pour décrire l'ensemble des atteintes musculaires.

Les symptômes musculaires physiques sont variés : douleur, faiblesse, crampe, tension, fatigue jusqu'au tableau plus grave de rhabdomyolyse lors de laquelle une atteinte rénale secondaire consécutive à la libération de grande quantité de myoglobine peut compromettre le risque vital et nécessite une prise en charge adéquate. L'atteinte musculaire est plutôt proximale et symétrique et le délai de survenue des symptômes est un élément important dans l'orientation diagnostique. Ceux-ci surviennent neuf fois sur dix dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement.

Il existe par ailleurs de rares cas de myopathies auto-immunes associées aux statines caractérisées par une faiblesse musculaire, une nécrose des cellules musculaires à la biopsie et la présence d'auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase. Ces myopathies se distinguent par la persistance des symptômes après l'arrêt de la statine et nécessitent parfois un traitement immunosuppresseur (4).

> Le profil clinique des atteintes musculaires liées aux statines est varié, allant du simple inconfort musculaire jusqu'à la rhabdomyolyse ou à la myopathie auto-immune.

PATHOGENÈSE DE L'ATTEINTE MUSCULAIRE

La physiopathologie des atteintes musculaires liées aux statines est complexe et n'a toujours pas été complètement élucidée. Plusieurs mécanismes concomitants participent très probablement à la toxicité musculaire (4).

Les deux mécanismes qui ont été les mieux étudiés et qui sont le plus souvent évoqués sont :

- une altération de la fonction mitochondriale, notamment *via* une diminution des concentrations plasmatiques et musculaires d'ubiquinone, coenzyme essentielle de la respiration mitochondriale et de la phosphorylation oxydative ;

Tableau 1 - Classification proposée par la NLA (*National Lipid Association*) en 2014.

Myalgie	Myopathie	Myosite	Myonécrose	Rhabdomyolyse
Inconfort musculaire CK normaux	Faiblesse musculaire CK normaux ou augmentés	Inflammation musculaire	Élévation CK *Légère : 3-10 x *Modérée : 10-50 x *Sévère : > 50 x	Myonécrose avec myoglobinurie ou insuffisance rénale aiguë

• une dégradation des protéines musculaires par l'intermédiaire d'une augmentation du catabolisme musculaire protéique et une majoration de l'apoptose induite par les statines.

La perturbation de l'homéostasie calcique (5), la diminution du cholestérol dans le sarcolemme, l'insuffisance en vitamine D ou encore l'augmentation de dépôts de graisses intramusculaires sont d'autres mécanismes dont l'implication a été démontrée.

Tableau 2 - Définitions des symptômes musculaires associés aux statines, proposées par l'EAS (*European Atherosclerosis Society*) en 2015.

Symptômes musculaires	Taux de CK	Commentaires
+	Normaux	Souvent appelés myalgies ; causalité pas toujours évidente
+	LSN-10X LSN	Liés au traitement ou à l'exercice Parfois associés à une maladie neuromusculaire sous-jacente
+	> 10X LSN	Souvent appelés myosite ou myopathie ; incidence annuelle de 0,01 % Parfois associés à une maladie neuromusculaire sous-jacente
+	> 40X LSN	Considérés comme rhabdomyolyse quand associés avec atteinte rénale et/ou myoglobinurie
-	LSN-4X LSN	Découverte fortuite de l'augmentation CK liée au traitement par statine ; peut être lié à l'exercice. Faire un contrôle de la fonction thyroïdienne
-	> 4X LSN	Observé dans plusieurs études ; signification pas claire ; nécessite contrôle

PRISE EN CHARGE

En cas de toxicité musculaire, une prise en charge optimale est nécessaire afin d'atteindre les objectifs de LDL cholestérol et d'assurer la prévention cardiovasculaire.

IDENTIFIER LES FACTEURS DE RISQUE

La première étape est de réévaluer l'indication du traitement et d'identifier les facteurs de risque qui peuvent prédisposer à une toxicité musculaire :

• Facteurs liés aux patients : ethnie asiatique, sexe féminin, âge avancé, faible index de masse corporelle.

• Facteurs liés à la molécule : dose élevée, statine lipophile, interactions médicamenteuses.

• Comorbidités : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypothyroïdie.

• Maladie neuromusculaire sous-jacente : le risque de toxicité est augmenté en cas de pathologie connue et une myopathie peut être démasquée par le traitement par statines.

• Interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments inhibant le cytochrome P450 3A4 : immunosuppresseurs, macrolides, antirétroviraux, fibrates, antiarythmiques de classe III, anticalciques, jus de pamplemousse.

Les autres causes de myopathie doivent ensuite être écartées par un examen clinique rigoureux et une anamnèse précise, notamment au niveau des médicaments (corticoïdes, antipsychotiques…) et des drogues (cocaïne…) potentiellement myotoxiques.

En cas de toxicité musculaire suspectée, une anamnèse détaillée (antécédents personnels, habitudes de vie, comorbidités, médications associées) sera déterminante pour identifier les facteurs de risque.

EXPLORATIONS

La classification des atteintes musculaires repose essentiellement sur la clinique et la biologie (dosage des CK). Il n'existe pas de test diagnostique reconnu comme *gold standard* et en cas de doute ou de persistance des anomalies malgré l'arrêt du traitement, le bilan peut être complété dans un centre spécialisé par une épreuve d'effort et une biopsie musculaire à l'aiguille qui permettra une analyse histo-enzymologique et une analyse de fonction mitochondriale par oxygraphie.

DEVENIR DE LA STATINE

L'arrêt temporaire ou définitif de la statine doit être envisagé en fonction de l'intensité des symptômes, de

l'augmentation des CK et du risque cardiovasculaire. Il faut garder en tête que la plupart des myotoxicités induites par statines récupèrent dans les semaines ou les mois après arrêt du traitement.

Plusieurs algorithmes de prise en charge sont proposés par les sociétés savantes, à chaque fois basés sur la présence de symptômes musculaires et le taux d'élévation des CK. La société européenne d'athérosclérose (1) recommande un arrêt temporaire de la prise de statine de 2 à 4 semaines en cas de symptômes et d'élévation des CK inférieure à quatre fois la limite supérieure de la normale et de 6 semaines si les CK sont plus élevés. La reprise du traitement se fera sous contrôle médical, après normalisation des CK et disparition des symptômes, en choisissant une autre molécule et en commençant à des faibles doses, voire en alternant la prise un jour sur deux dans les cas les plus graves. Il est important de noter que les différentes molécules ne sont pas équivalentes en termes de toxicité musculaire : les statines hydrophiles sont mieux tolérées que les lipophiles. L'objectif est d'utiliser la dose maximale tolérée de statine en association éventuellement avec des médications non statine pour atteindre les objectifs cibles de LDL cholestérol.

THÉRAPIE COMPLÉMENTAIRE

Un traitement alternatif ou complémentaire aux statines doit être envisagé si le LDL cholestérol reste au-dessus de la cible malgré la dose maximale tolérée. Un régime approprié est également indiqué, notamment en limitant les graisses saturées et en privilégiant les fibres solubles et les phytostérols.

L'ézétimibe sera utilisé comme premier choix vu son efficacité (réduction de 15 à 20 % du LDL cholestérol et réduction du risque cardiovasculaire) et sa bonne tolérance. Il pourra être associé aux chélateurs des acides biliaires ou à un fibrate si besoin.

La levure de riz rouge permet de diminuer le LDL de 20 à 30 %, mais aucune étude n'apporte de preuves à long terme sur l'efficacité et la tolérance.

Les nouvelles thérapies hypocholestérolémiantes que sont les inhibiteurs de PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9*) et dans une moindre mesure les inhibiteurs de CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*) pourraient être des alternatives intéressantes.

Concernant la supplémentation par coenzyme Q10, une méta-analyse récente (6) n'a pas retenu d'indication dans la prévention ou la prise en charge des symptômes musculaires.

RÔLE DE L'EXERCICE PHYSIQUE

Si l'importance d'une activité physique régulière dans la prévention des maladies métaboliques et cardiovasculaires n'est plus à prouver, la place de l'exercice physique dans les atteintes musculaires liées aux statines a été peu étudiée et avec des résultats contradictoires (7). Alors que la toxicité musculaire des statines est possiblement favorisée par des exercices vigoureux ou inhabituels, la réalisation d'une activité physique chronique, en endurance, a probablement un effet protecteur grâce à une augmentation de la respiration mitochondriale et une diminution du stress oxydant et de l'apoptose au niveau musculaire.

CONCLUSION

Première cause de non observance ou d'arrêt du traitement, la toxicité musculaire des statines peut limiter leurs effets bénéfiques cardiovasculaires. La prise en charge repose sur l'identification des facteurs de risque de myotoxicité, ainsi que la classification de la sévérité de l'atteinte musculaire basée sur les symptômes et le dosage des CK. La finalité sera l'utilisation de la dose maximale tolérée de statine, en association éventuelle avec d'autres molécules, afin d'atteindre les objectifs cibles de LDL cholestérol.

MOTS-CLÉS
Muscle, Statines, Cholestérol, Myopathie, Rhabdomyolyse

BIBLIOGRAPHIE

1. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A *et al*. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy–European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015 ; 36 : 1012-22.
2. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J 2014 ; 168 : 6-15.
3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS *et al*. The Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. Circulation 2013 ; 127 : 96-103.
4. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. N Engl J Med 2016 ; 374 : 664-9.
5. Sirvent P, Mercier J, Vassort G, Lacampagne A. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca2+ signaling alteration in skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun 2005 ; 329 : 1067-75.
6. Banach M, Serban C, Sahebkar A *et al*. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2015 ; 90 : 24-34.
7. Kwak HB. Statin-induced Myopathy in Skeletal Muscle: the Role of Exercise. J Lifestyle Med 2014 ; 4 : 71-9.