

Myopathies médicamenteuses

ROMAIN GUEMARA^a, Dr ILIAS LAZAROU^a et Pr PIERRE-ANDRÉ GUERNE^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 1013-7

Les myopathies médicamenteuses sont fréquentes et leur identification importante en raison de leur morbidité potentielle. En dehors des statines, les médicaments les plus souvent impliqués sont les glucocorticoïdes, les antimalariques, la colchicine et les antirétroviraux. Ces myopathies sont largement évitables, particulièrement celles qui surviennent lors de combinaisons de traitements ou en présence de comorbidités. Leur présentation relativement spécifique permet souvent d'approcher le diagnostic et de cibler l'éventuelle molécule à interrompre. D'une manière générale, elles sont spontanément et rapidement réversibles à l'arrêt du médicament, à l'exception de la myopathie autoimmune nécrosante aux statines; cette dernière est cependant réversible sous immunosuppresseurs, quand ils sont initiés suffisamment tôt.

Drug-induced myopathies

Drug myopathies are frequent and their identification important because of their potential morbidity. Apart from statins, the drugs most often involved are glucocorticoids, antimalarials, colchicine, and anti-retrovirals. These myopathies are largely preventable, particularly those that occur in combinations of treatments or in the presence of comorbidities. Their relatively specific presentation often makes it possible to approach the diagnosis and to target the possible molecule to be interrupted. In general, they are spontaneously and rapidly reversible upon discontinuation of the drug, with the exception of statin-induced autoimmune necrotizing myopathy; however, the latter is reversible under immunosuppressants, when initiated early enough.

INTRODUCTION

Les symptômes ou signes de pathologies musculaires (myalgies, faiblesses, augmentation des enzymes ou myoglobulinurie) sont particulièrement fréquents et l'évaluation des patients souvent complexe en raison de la variété des manifestations cliniques et de la pluralité des étiologies possibles. Parmi ces différentes étiologies, une origine médicamenteuse est souvent suspectée, non sans raisons au vu du taux de pharmacolisation de notre population et du nombre de médicaments à l'origine d'effets indésirables musculaires. De très nombreuses molécules ont en effet été incriminées, bien que le lien de causalité n'ait pas toujours été bien établi. La responsabilité devient cependant probable quand les cas décrits sont nombreux et homogènes, si une réversibilité à l'arrêt du médicament peut être démontrée et, si possible, une récurrence lors de *rechallenge* (réintroduction du médicament). Une liste non exhaustive des médicaments les plus couramment et solidement incriminés dans des effets indésirables musculaires est présentée dans le **tableau 1**. Ces effets indésirables prennent des formes variables, ce qui permet d'approcher le diagnostic causal et d'éventuellement cibler le médicament à éliminer.

Les mécanismes d'atteintes musculaires médicamenteuses sont nombreux, et les chevauchements ne sont pas rares. On peut citer les lésions directes des organelles des myocytes (mitochondries par la zidovudine ou lysosomes par la chloroquine, par exemple), l'induction d'une réponse autoimmune et/ou inflammatoire (statines, interférons par exemple), ou la myotoxicité par le biais d'atteintes systémiques (troubles électrolytiques ou malabsorption par exemple). Un médicament donné peut agir à plusieurs niveaux; les statines par exemple peuvent perturber le métabolisme myocytaire, la fonction mitochondriale, induire une inflammation et/ou être à l'origine d'une myopathie nécrosante autoimmune.

Les définitions des myopathies iatrogènes varient; le sujet a été mieux défini dans le contexte des traitements hypolipémiants et la *National Lipid Association* propose une liste de définitions des effets indésirables musculaires imputables aux traitements de statines; ils vont de simples myalgies jusqu'à la rhabdomyolyse, et ne sont pas mutuellement exclusifs (**tableau 2**).

Le but de cet article est de faire le point sur les toxicités médicamenteuses musculaires, les plus courantes et les mieux établies, en pratique clinique.

STATINES

Les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase), très utiles pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires, ont malheureusement souvent des effets indésirables musculaires: avec le diabète induit, ces effets représentent la principale cause d'interruption des statines ou de mauvaise adhérence au traitement.¹ Dans la pratique clinique, jusqu'à 10 à 25% des patients traités rapportent des douleurs musculaires, généralement réversibles à l'arrêt du traitement.² La fréquence de ces effets secondaires et cette réversibilité indiquent un rapport de causalité bien réel; ce problème ne justifie cependant pas de ne pas initier une statine chez un patient chez qui elle est indiquée.³ Le risque est en fait très variable, en fonction de la molécule utilisée et du patient (**tableau 3**).

Variabilité du risque en fonction de la molécule

Le risque d'apparition de myopathies paraît varier considérablement entre les différentes statines. Le plus bas a été observé avec la fluvastatine (5,1% des patients);⁴ il augmentait à 10,9% pour la pravastatine, 14,9% pour l'atorvastatine et montait à 18,2% pour la simvastatine.⁴ A noter que dans cette étude, les patients étaient rendus particulièrement attentifs à l'apparition du moindre symptôme musculaire et des effets secondaires potentiels à rechercher.³ D'une part, la toxicité paraît plus forte pour les molécules plus lipophiles et

^a Service de rhumatologie, HUG, 1211 Genève 14
pierre-andre.guerne@hcuge.ch

TABLEAU 1

Médicaments les plus couramment incriminés lors d'effets indésirables musculaires

Liste non exhaustive.

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; CK: créatine kinase; IPP: inhibiteurs de la pompe à protons; TNF: facteur de nécrose tumorale.

* Généralement avec un taux de CK normal.

Médicaments	Caractéristiques des effets indésirables
• AINS (acide niflumique, phénylbutazone)	Maladie polymyosite-like (rare), rhabdomyolyse (rare)
• Amiodarone	Myalgies ± faiblesses ± neuropathie
• Antirétroviraux	Myopathie mitochondriale, syndromes polymyosite-like ± neuropathie
• Anti-TNF	Myosite dans le contexte de lupus médicamenteux; syndromes démyélinisants
• Bêtabloquants (métoprolol)	Syndromes myasthéniques (indolores); syndromes lupiques; myalgies*
• Chloroquine et hydroxychloroquine	Myopathie lysosomiale (indolore, faiblesse progressive) ± neuropathie (rare)
• Cimétidine	Syndromes polymyosite-like (rare)
• Cocaïne	Syndromes polymyosite-like
• Colchicine	Myalgies; faiblesse proximale; rhabdomyolyse (rare); neuromyopathie. Surtout en comédication avec la cyclosporine
• Corticostéroïdes	Faiblesse indolore; taux de CK normal
• Cyclophosphamide	Rhabdomyolyse aiguë (hautes doses)
• Cyclosporine A, tacrolimus	Myopathie indolore ± état fébrile (rare); myopathie mitochondriale
• Dasatinib, nilotinib	Myalgies et crampes musculaires, cardiotoxicité, élévations des CK; faiblesse musculaire (rare)
• Enalapril	Myalgies*
• Etretinate	Myalgies*
• Fibrates (gemfibrozil surtout)	Myalgies*
• Hydroxyurée	Lésions dermatomyosite-like; faiblesse musculaire (rare)
• Inhibiteurs de la pompe à protons	Syndromes polymyosite-like; rhabdomyolyse
• Léflunomide	Myalgies généralement sévères
• Méthotrexate	Myalgies-arthralgies, généralement ponctuelles lors des prises hebdomadaires
• Minoxidil	Myalgies*
• Antipsychotiques	Syndrome neuroleptique malin avec rigidité musculaire qui peut entraîner une élévation des CK; rare rhabdomyolyse
• Pénicillamine	Syndromes polymyosite-like; syndrome myasthénique; lupus induit
• Pénicilline	Syndromes polymyosite-like (rare)
• Propylthiouracile	Syndromes polymyosite-like (rare)
• Quinolones	Myalgies*
• Sulfasalazine	Syndromes polymyosite-like dans le contexte d'un lupus médicamenteux; rhabdomyolyse (rare)
• Statines	Myalgies; rhabdomyolyse (rare); risque accru en comédication avec IPP, cyclosporine, érythromycine et certains fibrates tels que le gemfibrozil
• Sulfamidés	Syndromes polymyosite-like

d'autre part, plus dépendantes des CYP3A4 pour leur métabolisme.

La rhabdomyolyse n'apparaît quant à elle que chez 0,1% des patients traités avec une incidence globale de 2 cas pour 10 000 personnes/année en moyenne dans une étude;⁴ le risque variait aussi en fonction de la molécule, mais de manière distincte, curieusement quasiment inverse, au risque de simple myopathie: il s'échelonnait de seulement 0,3 cas par 10 000 personnes/année pour la lovastatine qui a le taux le plus bas, 0,6 pour l'atorvastatine et la simvastatine, 1,1 pour la pravastatine, 1,6 pour la fluvastatine, et jusqu'à 8,3 pour la cérivastatine. En fait, l'incidence globale réelle se rapproche maintenant plutôt d'un cas pour 10 000 personnes/année si l'on ne tient pas compte de la cérivastatine, retirée du marché justement à cause de ce très haut risque de rhabdomyolyse.⁵

Variabilité du risque en fonction des caractéristiques du patient

Les effets indésirables varient considérablement aussi d'un individu à l'autre. Plusieurs cas rapportés suggèrent que les sujets atteints d'hypothyroïdie sont plus à risque de dévelop-

per une myopathie suggérant notamment que la statine rendrait symptomatique une myopathie hypothyroïdienne restée silencieuse avant son introduction.⁶

L'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, et l'insuffisance hépatique ainsi que d'autres conditions provoquant une diminution du volume plasmatique ou de la masse musculaire, tels l'âge avancé, le sexe féminin ou un IMC bas sont également associées à un risque accru d'effets indésirables musculaires liés aux statines.² Certaines études ont aussi mis en évidence une association entre des taux de vitamine D plasmatique bas et la survenue d'une myopathie liée aux statines.⁷

Une rémission complète survient généralement après arrêt du traitement, la seule exception étant la myopathie auto-immune nécrosante liée aux statines.

Myopathie auto-immune nécrosante liée aux statines

L'incidence de la myopathie auto-immune nécrosante liée aux statines est heureusement rare, estimée entre 2 et 3 cas pour 100 000 patients traités.⁸ Elle se manifeste généralement par une faiblesse musculaire proximale et symétrique associée à

TABLEAU 2

**Définitions des effets
indésirables musculaires
induits par les statines**

CK: créatine kinase.

Myalgies: taux de CK normal avec inconfort musculaire (douleurs, raideur ou crampes)

Myopathie: faiblesse musculaire (non attribuée à la douleur et pas forcément associée à une élévation des CK)

Myosite: Inflammation musculaire

Myonécrose: élévation des CK

- Légère: $> 3 \times$ supérieure à la valeur habituelle des CK ou celle de la norme ajustée à l'âge, le sexe et la race
- Modérée: $\geq 10 \times$ supérieure à la valeur habituelle des CK ou celle de la norme ajustée à l'âge, le sexe et la race
- Sévère: $\geq 50 \times$ supérieure à la valeur habituelle des CK ou celle de la norme ajustée à l'âge, le sexe et la race

Rhabdomyolyse: myonécrose associée à une myoglobulinurie ou insuffisance rénale aiguë (élévation de la créatinémie de $\geq 0,5$ mg/dl)

(Adapté de réf.¹²).

TABLEAU 3

**Principaux paramètres de variabilité
du risque d'effets indésirables
musculaires induits par les statines**

(listes non exhaustives).

*Choisir préférentiellement des statines peu dépendantes du CYP3A4 pour leur métabolisme (pravastatine ou fluvastatine). **Éviter l'atorvastatine et la simvastatine.

1. Molécule et dosage; augmentation du risque

- Dosages élevés
- Simvastatine $>$ atorvastatine $>$ pravastatine $>$ fluvastatine (degré de lipophilie et de dépendance au CYP3A4 pour leur métabolisme)

2. Caractéristiques du patient; augmentation du risque

- Age avancé, sexe féminin, IMC bas
- Comorbidités
 - Hypothyroïdie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, déficit en vitamine D

3. Comédications; augmentation du risque

- Inhibition de l'élimination de la statine par inhibition du CYP3A4 et par d'autres mécanismes*
 - Ciclosporine
- Inhibition de l'élimination de la statine par inhibition du CYP3A4*
 - Amiodarone, antifongiques azolés, clarithromycine, inhibiteurs de protéases, jus de grapefruits, vérapamil)
- Inhibition de l'élimination de la statine par d'autres mécanismes
 - Acide fusidique**
- Myotoxiques; principalement:
 - Colchicine
 - Gemfibrozil ($>$ autres fibrates)
 - Inhibiteurs de la pompe à protons

une élévation marquée des enzymes musculaires (plus de 10 fois supérieure à la norme) avec des symptômes et une élévation des CK qui persistent donc après l'arrêt du traitement. L'IRM peut mettre en évidence un oedème musculaire et l'électromyographie des potentiels d'action de faible amplitude avec augmentation de l'activité spontanée, caractéristiques d'un processus myopathique inflammatoire actif.⁸ Le diagnostic histologique repose essentiellement sur la présence d'une nécrose tissulaire avec infiltration cellulaire, constituée principalement de macrophages.

La promptre reconnaissance de ce type de myopathie auto-immune nécrosante médicamenteuse est d'autant plus importante que l'arrêt rapide de la statine, et souvent l'instauration

d'un traitement immunosuppresseur, sont nécessaires pour prévenir une faiblesse musculaire souvent en partie irréversible. Une surveillance étroite est donc indispensable après l'arrêt de la statine, et en l'absence d'amélioration clinique et biologique spontanée, l'introduction d'un traitement énergétique équivalent à ceux qui sont utilisés pour traiter les myopathies autoimmunes non médicamenteuses (prednisone orale à 1 mg/kg/jour dans un premier temps, schéma dégressif après 3-4 semaines, et, en fonction de la réponse, association de méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil; en l'absence d'évolution favorable ou en cas de présentation particulièrement sévère, utilisation d'emblée d'immunoglobulines IV ou d'autres agents immunosuppresseurs puissants comme le rituximab).⁹ Le pronostic est variable avec notamment des résolutions complètes mais aussi des patients qui gardent des taux de CK (créatine kinase) élevés malgré une rémission des symptômes, et d'autres qui retrouvent des taux normaux d'enzymes musculaires malgré la persistance de myalgies.⁸

La myopathie auto-immune nécrosante liée aux statines se distingue par la présence d'auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase (anti-HMGCR), qui montrent bien la nature auto-immune de cette complication. Ces auto-anticorps sont très fortement liés à l'exposition antérieure aux statines: une étude a montré que dans un groupe de patients avec myopathie nécrosante âgés de plus de 50 ans et séropositifs pour ces anticorps, 92% d'entre eux avaient suivi par le passé un traitement de statines. En revanche, ils n'ont à ce jour pas été détectés chez des patients sous statine mais sans signe de myopathie.⁸ La positivité de ces anticorps chez des patients traités par statine et qui présentent des signes de myopathie doit donc impérativement mener à l'interruption de celle-ci et à l'instauration de l'immunothérapie précédemment citée.⁸

Interactions médicamenteuses – prévention des effets indésirables musculaires liés aux statines

Une manière de minimiser efficacement les effets indésirables musculaires liés aux statines est d'éviter certaines comédications. Le risque est particulièrement élevé lors de la prise concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de statines principalement métabolisées par celui-ci, à savoir la lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine. La ciclosporine est particulièrement concernée et lors d'une comédication associée à une statine, il est préférable d'utiliser de la pravastatine ou de la fluvastatine qui ne sont pas exclusivement métabolisées par le CYP3A4 et n'exposent, de ce fait, qu'à peu de risque supplémentaire de développer une myopathie sur traitement combiné.⁶ Il faut cependant noter que des interactions de la ciclosporine avec la pitavastatine et la rosuvastatine ont été démontrées, avec des élévations de leurs taux plasmatiques respectifs, bien que ces dernières statines ne soient pas métabolisées par le CYP3A4.⁶

L'association avec une comédication hypolipémiante de gemfibrozil induit une augmentation de la myotoxicité liée en partie à l'élévation des taux plasmatiques des statines. Diverses options se présentent dans un tel cas et comprennent l'utilisation de la pravastatine ou de la fluvastatine plutôt qu'une autre ou le remplacement du gemfibrozil par un autre fibrate, de préférence le fénofibrate.⁶ Un suivi rapproché reste

cependant nécessaire et l'interruption de la comédication est indiquée lorsque les risques de myotoxicité dépassent les bénéfices de la thérapie hypolipémiante.

D'autres associations médicamenteuses ont démontré un effet néfaste avec un risque accru de développer une myopathie, notamment les antirétroviraux² ou la niacine.

La prise en charge initiale d'une myopathie liée à la prise de statines devrait débuter par un arrêt du médicament concerné, en escomptant une résolution des myalgies et de la faiblesse musculaire, avec un retour à la normale du taux plasmatique des CK. Il convient de prolonger les investigations par la recherche d'une hypothyroïdie et d'une hypovitaminose D.⁶ En l'absence d'amélioration, il faut rechercher la présence d'auto-anticorps anti-HMGCR ou d'autres causes de myopathies (inflammatoires, endocriniennes, mitochondriales ou métaboliques notamment).⁸

La reprise d'un traitement de statines après résolution de la myopathie est envisageable. Il convient néanmoins de rediscuter son indication, surtout en cas de forme sévère d'atteinte musculaire. Dans l'idéal, proposer une statine peu dépendante du CYP3A4 et surveiller attentivement les associations médicamenteuses précédemment citées.⁶

GLUCOCORTICOÏDES

La myopathie cortisonique peut survenir au début de la corticothérapie ou au moment de l'intensification du traitement. Elle est cependant très rare à moins de 10 mg/jour d'équivalent prednisone. À l'inverse, à plus de 40 à 60 mg/jour d'équivalent prednisone, on note parfois une faiblesse cliniquement importante dans les deux premières semaines de traitement, et presque toujours une faiblesse cliniquement significative si le traitement est poursuivi pendant plus d'un mois.

De façon caractéristique, la myopathie cortisonique se manifeste par une faiblesse sans douleur avec des enzymes musculaires qui restent normales.^{10,11} Le diagnostic est cependant parfois difficile, en particulier dans le contexte d'une myopathie inflammatoire. Il repose sur la chronologie de la survenue des symptômes, la présence d'autres signes d'impregnation aux corticoïdes. Le recours à une électromyographie (EMG) ou une biopsie musculaire s'avère rarement nécessaire mais l'EMG peut montrer des potentiels de faible amplitude, et la biopsie révéler une atrophie non spécifique des fibres IIB sans signe de nécrose ou d'inflammation. La diminution des doses est associée à une amélioration des symptômes musculaires dans les 3-4 semaines (contrairement à une faiblesse due à la myopathie inflammatoire).

Un exemple typique est la myopathie survenant en milieu de réanimation, qui se rencontre le plus souvent chez les malades qui ont reçu une corticothérapie, avec ou sans agents curarisants. Elle se manifeste classiquement, comme attendu, par l'installation progressive, sur plusieurs semaines, d'une faiblesse musculaire proximale, indolore, prédominant aux membres inférieurs (difficultés de se lever d'une chaise et/ou de monter des escaliers), et des enzymes musculaires normales.

ANTIMALARIQUES

La myopathie induite par les antimalariques, aujourd'hui largement utilisés pour le traitement de maladies rhumatologiques, est une complication plutôt rare due à une toxicité lysosomiale. Tout comme la neuropathie et la cardiomyopathie, la myopathie est plus souvent rapportée avec la chloroquine, mais des cas survenus sous traitement d'hydroxychloroquine ont été décrits.

La faiblesse musculaire à prédominance proximale, le plus souvent indolore,¹¹ est en général accompagnée d'un taux normal (ou peu élevé) de CK. Des symptômes et signes de neuropathie peuvent être également présents et la biopsie peut montrer une atrophie des fibres de type II, une atrophie neurogène et/ou des vacuoles. Cette myopathie est lentement réversible (sur plusieurs mois) après l'arrêt du médicament.

COLCHICINE

C'est le plus souvent dans le contexte d'une insuffisance rénale ou d'une maladie hépatique que peut survenir une myopathie, et rarement chez les personnes bénéficiant d'un dosage approprié.¹¹ Cependant, une myopathie à la colchicine, parfois associée à une neuropathie, survient plus souvent lors de coprescriptions avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4 (macrolides, dérivés azolés et inhibiteurs de protéases notamment).

L'installation est semblable à la myopathie induite par les antimalariques, mais contrairement à celle-ci, la faiblesse musculaire peut être accompagnée de myalgies¹¹ et classiquement d'une élévation des CK.¹⁰ Les symptômes se résolvent spontanément dans les jours à semaines qui suivent l'arrêt du traitement.¹⁰

ANTIRÉTROVIRAUX

Les antirétroviraux, en particulier la zidovudine, inhibent entre autres l'ADN-polymérase des mitochondries, induisant une déplétion de l'ADN mitochondrial. Les patients se présentent typiquement avec une faiblesse proximale, des myalgies, une élévation des CK et, occasionnellement et dans les cas les plus graves, une acidose lactique.¹⁰

CONCLUSION

Les myopathies médicamenteuses sont fréquentes et importantes à identifier. Le spécialiste peut, selon le cas, s'appuyer sur des examens complémentaires tels qu'un dosage des enzymes musculaires ou la biopsie. La plupart des myopathies étant largement évitables, il convient de rester attentif à la combinaison de traitements; les statines et les inhibiteurs du CYP3A4 par exemple, ou lors de la présence de comorbidités telles que les pathologies dysthyroïdiennes.

Les myopathies restent pour la plupart généralement réversibles à l'arrêt du médicament et sont traitables en cas d'induction de phénomènes autoimmuns.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les myopathies médicamenteuses sont fréquentes et importantes à identifier
- Elles sont assez largement évitables, particulièrement celles qui surviennent lors de combinaisons de traitements ou en présence de comorbidités
- Leurs présentations très variables permettent d'approcher le diagnostic
- Elles sont généralement rapidement réversibles
- Elles sont traitables en cas d'inductions de phénomènes autoimmuns

- 1 Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208-15.
- 2 * Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395-410.
- 3 ** Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61.
- 4 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- 5 Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol* 2013;7:102-8.
- 6 Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408-16.

- 7 Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011; 215:23-9.
- 8 * Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664-9.
- 9 * Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;373: 393-94.
- 10 Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:832-8.
- 11 ** Jones JD, Kirsch HL, Wortmann RL, Pillinger MH. The causes of drug-induced muscle toxicity. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:697-703.
- 12 Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(Suppl.3):S58-71.

* à lire

** à lire absolument