

Myopathie associée aux statines chez le sujet âgé : à propos d'un cas

Statin associated myopathy in the elderly. A case report.

Amina Aggabi, Hocine Gacem

Département de Pharmacie,
Faculté de Médecine, Université
Mostefa Ben Boulaid Batna 2,
Batna 05000, Algérie.

Correspondance à :
Dr. Hocine GACEM
h.gacem@univ-batna2.dz

DOI: <https://doi.org/10.48087/BIMSc.2014.1112>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les statines font partie des hypolipémiants les plus utilisés en thérapeutique. Toutefois, des études observationnelles estiment que 10% à 15% des patients sous statines développent des effets secondaires musculaires connus sous le nom de « myopathie associée aux statines ». Notre cas est un sujet âgé de 72 ans poly-pathologique ayant subi une néphrectomie. Il présente une démence, une hypertension artérielle, un diabète de type II et une insuffisance cardiaque. Il a été mis sous une polymédication comportant plus de 13 médicaments par jour dont l'atorvastatine (TAHOR®) 80mg. Sept mois après l'instauration du traitement par atorvastatine, la performance physique du patient s'est détériorée : diminution de la capacité de la marche et immobilisation totale au bout de trois ans. La dose de l'atorvastatine fut réduite par la suite ; l'état du patient s'est progressivement amélioré et il a repris à marcher sans problèmes au bout de dix mois. Durant cette période, un seul changement thérapeutique a été effectué : la suppression d'un neuroleptique ; la lévomepromazine (NOZINAN®) 25mg. A l'heure actuelle, aucune étude ne met un lien de causalité entre la suppression de la lévomepromazine et l'amélioration de la locomotion alors que les statines ont fait l'objet de plusieurs études qui les relient directement aux problèmes musculaires notamment lorsqu'elles sont utilisées aux doses élevées.

ABSTRACT

Statins are among the most widely taken hypolipidemic drugs. However, observational studies estimate that 10 to 15% of patients taking statins develop statin-related muscle adverse effects known as statin-associated myopathy. Our case report is an older man aged 72 years old, suffered from several diseases such as renal ablation. The patient presented dementia, high blood pressure, type-2 diabetes and a heart failure. Atorvastatin (TAHOR 80mg) is one of the multiple medications that the patient was taking (more than 13 drugs/day). Seven months after the initiation of treatment with atorvastatin, patient's physical performance had deteriorated: restriction in mobility until a total immobilization has happened at the end of three years. The dosage of atorvastatin was reduced thereafter, so the patient's state had improved progressively until walking without any problems after ten months. During this period, the only therapeutic change that was performed was the removal of a neuroleptic drug: the Levomepromazin (NOZINAN 25mg). At present, no study puts a link between the neuroleptic's removal and improvement of mobility; however, statins are clearly documented in several studies and directly linked to muscular problems mainly when they are used with higher dosages.

المخلص

يعد الاستاتين واحدا من الأدوية المخفضة للكوليسترول الأكثر استعمالا وبالرغم من ذلك توصلت عدة دراسات أن 10% إلى 15% من مستخدمي هذا الدواء تعرضوا لأعراض جانبية عضلية تعرف باسم الاعتلال العضلي المرتبط بالاستاتين. الحالة المرضية التي نحن بصدد عرضها عبارة عن شخص مسن عمره 72 سنة يعاني من عدة أمراض مزمنة إضافة إلى عملية استئصال أحد الكليتين. تشير إلى أن المريض يعاني من الخرف، ارتفاع الضغط الدموي، داء السكري من النوع الثاني وعجز في الوظيفة القلبية فبناء على ذلك فهو يتناول ما معدله 13 دواء في اليوم من بينهم الأتورفاستاتين (تاهور 80 مغ). بعد بداية تناول الأتورفاستاتين بسبعة أشهر، لوحظ تدهور الوظيفة الحركية والبداية كانت بصعوبة في المشي إلى غاية الوصول إلى حالة سريره دائمة بعد ثلاث سنوات من المعالجة به. بعد عشرة أشهر من تاريخ تخفيض جرعة الأتورفاستاتين، لوحظ تحسن الوظيفة الحركية إلى غاية تمكن المريض من المشي من جديد. خلال هذه الفترة تم تعديل وحيد في قائمة الأدوية التي يتناولها المريض والتمثل في حذف الدواء المخصص لأمراض ألذهان ليفومبرومازين (نوزينون 25 مغ). لحد الساعة لا توجد أية دراسات تشير أن تحسن الوظيفة الحركية قد يرجع إلى عدم تناول ليفومبرومازين في حين أن تناول الاستاتين تم إثبات ارتباطه الوثيق بأوجاع وتشنجات عضلية من طرف العديد من الدراسات وبالأخص عند استخدامه بجرعات عالية.

INTRODUCTION

Le maintien de l'équilibre dépend de différents systèmes : visuel, labyrinthique, ostéo-articulaire, somatosensoriel et musculaire [1]. Ce dernier peut être altéré par plusieurs médicaments dont les statines, une des classes des hypolipémiants les plus utilisées dans le monde [2-4] (plus de 100 millions de prescriptions de statines /ans durant les deux dernières décennies [5]). Inhibiteurs de l'HMG-

CoA-réductase, ces médicaments sont très efficaces dans le traitement de l'hypercholestérolémie ; un des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

Les statines ont révolutionné le management de la prévention primaire et secondaire des maladies coronaires [5-9], elles diminuent la mortalité et la morbidité de 30% [5,10]. D'après une étude Finlandaise, l'utilisation des statines est importante chez la tranche d'âge de 65 à 74

Pour citer l'article :

Aggabi A, Gacem H.
Myopathie associée aux
statines chez le sujet âgé :
à propos d'un cas. *Batna J
Med Sci* 2014;1(1):44-46.
<https://doi.org/10.48087/BIMSc.2014.1112>

ans. L'incidence de la prescription augmente chez les personnes âgées de 75 ans et plus entre 1995-2005 selon la même étude [2]. Bien que les statines soient bien tolérées par la majorité des patients, des études observationnelles estiment que 10% à 15% des patients sous statines développent des effets secondaires musculaires connus sous le nom de la myopathie associée aux statines [9].

OBSERVATION

Il s'agit du patient A.M âgé de 72 ans ayant : une HTA depuis 20 ans, une néphrectomie droite depuis 19 ans et il est diabétique depuis 15 ans. Le patient présente une cardiopathie hypertensive et ischémique avec une insuffisance métriculo-tricuspidienne modérée en plus d'une insuffisance cardiaque avec une HTAP qui ont été diagnostiquées récemment (Mai 2013). L'historique pathologique nous a révélé que le patient avait un diabète mal contrôlé (HbA_{1c} = 9%) qui a été en faveur du développement de neuropathie diabétique caractérisée essentiellement par la perte de sensibilité, surtout au niveau des orteils. Le seul changement durant cette période, en Aout 2010, était l'augmentation de la dose du TAHOR® de 10 mg/j à 80 mg/j ce qui a été accompagné, 7 mois plus tard, par une détérioration de la performance physique : diminution de la capacité de la marche, impossibilité de se déplacer et même de préserver la position debout pendant quelques secondes. L'état du patient s'est dégradé en fonction du temps, il a fini par avoir une atrophie musculaire des quatre membres ce qui l'a complètement immobilisé. En Mars 2012 et suite à des agitations associées à une désorientation spatio-temporelle, une démence a été diagnostiquée ; le malade était mis sous Miansérine (ATHYMIL®) 10 mg puis 30 mg/jour et Lévomépromazine (NOZINAN®) 25 mg/jour.

En Janvier 2013, la dose de l'atorvastatine a été de nouveau changée pour retourner de nouveau à 10 mg/j. Six mois après la réduction de la dose, le patient a pu faire ses premiers pas pour pouvoir remarcher librement dix mois plus tard.

Le dossier médicamenteux du patient a été soumis à une analyse pharmacologique qui a fait ressortir une association contre-indiquée ; celle d'un anti arythmique : Amiodarone (CORDARONE®) 200 mg avec un neuroleptique : Lévomépromazine (NOZINAN®) 25mg. Cette intervention pharmacologique a abouti à la suppression de la Lévomépromazine, en Juillet 2013, et son remplacement par Zolpidem (STILNOX®) 10 mg. L'ensemble des traitements médicamenteux actuels du patient est présenté dans le tableau 1.

Le dosage de la CK (Créatine- Kinase), un an après l'instauration de TAHOR® 80mg et un an après la réduction de sa dose à 10mg, a révélé les valeurs suivantes : 163U/l et 63U/l respectivement. La réduction de la dose de l'atorvastatine avait entraîné une amélioration de la performance physique mais le patient a développé une sténose de l'artère tibiale gauche.

DISCUSSION

L'instauration de l'Atorvastatine 80mg. Selon une étude menée sur 45 patients ayant une myopathie associée aux statines, les symptômes musculaires se sont développés au bout de 6 mois et 3 semaines après le début du traitement par les statines et ont persisté 2 mois et 3 semaines après l'arrêt du traitement [6]. Le temps moyen pour le développement des symptômes musculaires est d'un mois après l'initiation du traitement par une statine, d'après une autre étude [9]. L'Atorvastatine, grâce à sa bonne lipophilie, est une molécule

Tableau 1 : Traitement journalier du patient.

Nom du médicament	Dose	Posologie
Molsidomine (VAZOTEK®)	2 mg	2cps/j
Candisartan cilexetil (ATACAND®)	8 mg	1cp/j
Furosémide (FUROZAL®)	40 mg	2cps/j
Acénocoumarol (SINTROM®)	8 mg	1/2, 1/4, 1/4 cp/j
Digoxine CPCM	0.25 mg	1/2cp/j (5/7)
Allopurinol (NADLORIC®)	100 mg	1cp/j
Naftidrofuryl (PRAXILENE®)	200 mg	2cp/j
Chlorhydrate de miansérine (ATHYMIL®)	30 mg	3 cp/j
Zolpidem (STILNOX)	10 mg	1cp/j
Metformine (GLUCOPHAGE®)	500 mg	2cps/j
Atorvastatine (TAHOR®)	10 mg	1cp/j
Amiodarone (CORDARONE®)	200mg	1cp/j si la FC > 100 bpm.
Amlodipine (AMLOR®)	5 mg	1cp/j si la TA > 140/90 mmHg
Insuline asparte (NovoRapid FlexPen®)	100U/ml	Selon les glycémies
Insuline glargine (Lantus SoloStar®)	100U/ml	16U/j

qui pénètre bien dans les tissus d'où le risque accru d'effets secondaires musculaires [4, 9].

Dans l'étude PRIMO qui a été menée chez 7924 français âgés de 18-75 ans, présentant une hypercholestérolémie et mis sous une forte dose de statine, on a rapporté des symptômes musculaires chez 10.5% des patients [8]. Aussi, une estimation aux Etats-Unis montre que parmi 33 millions d'adultes sous statines, 7 millions ont développé des douleurs musculaires (environ 25% des cas) [8]. La présentation clinique de la myopathie associée aux statines peut aller d'une fatigue modérée à une hospitalisation suite au développement de la rhabdomyolyse. Ces symptômes peuvent inclure des myalgies [9], rencontrées seulement chez 5% des patients [7]. Les myalgies ont été absentes dans le tableau clinique développé par notre patient. Cette insensibilité peut être expliquée par la présence de la neuropathie diabétique caractérisée essentiellement par la perte de la sensation périphérique ; le malade avait, en effet, un diabète de type 2 mal contrôlé (HbA_{1c} = 9%). La faiblesse [7, 9, 11], les douleurs [6, 9, 11], les crampes musculaires [11] et la fatigue [7, 11] sont aussi des signes de la myopathie associée aux statines. Tous ces symptômes n'ont pas été développés chez notre patient durant les 3 ans (2007-2010) pendant lesquelles il était sous Atorvastatine à 10mg. La littérature scientifique avait clairement documenté l'association des doses élevées des statines au risque accru de la myopathie [4, 7]. Notre patient est un sujet poly-pathologique sous polymédication (plus de 5 médicaments/ jour est considéré comme une poly médication [12]) ; raison pour laquelle les statines doivent être utilisées avec plus de prudence car la sensibilité aux effets secondaires est accrue [12, 13]. En 2010, le patient a connu une augmentation de la dose de l'Atorvastatine à 80 mg/j. Dans les sept mois qui suivirent, il est devenu incapable de se déplacer et même de rester debout pendant quelques secondes. Une année après, l'immobilisation totale s'est instaurée avec une fatigue musculaire très prononcée des quatre membres, le malade étant devenu dépendant des autres à 100%.

Deux ans et cinq mois après le premier changement de dose d'Atorvastatine, la bonne décision de réduire la dose à 10mg/j fut prise. Une réelle amélioration de la performance physique a été observée 6 mois après la réduction de la dose ;

le patient a pu réaliser ses premiers pas. Dix mois plus tard, il a pu se déplacer indépendamment des autres. Cette évolution peut nous confirmer que les effets secondaires musculaires dus aux statines sont dose-dépendants [4, 7]. Le seul autre changement thérapeutique qu'a connu le patient, durant cette période, était la suppression d'un neuroleptique classique ; la lévomepromazine (NOZINAN®) 25mg suite à une analyse pharmacologique des médicaments pris par le patient et à la découverte d'une contre-indication de ce dernier avec un anti-arythmique ; l'amiodarone (CORDARONE®) 200mg. Il est vrai que la marche libre était possible trois mois après l'arrêt du NOZINAN® 25mg mais les premiers pas étaient, justement, réalisés un mois avant de substituer la levomépromazine. De plus, nous n'avons pas retrouvé d'études mettant une relation entre l'utilisation de ce neuroleptique et la détérioration de la performance physique, contrairement aux statines qui sont bien étudiées et clairement reliées aux problèmes musculaires [2-9, 12]. Certaines études montrent que les effets secondaires musculaires liés aux statines incluant les myalgies et la faiblesse peuvent se produire avec ou sans élévation de la créatine-kinase (CK) [2, 7]. Dans notre cas, le dosage de la CK, un an après l'instauration de l'atorvastatine 80 mg a révélé une valeur de 163 UI (VN : 20-170 UI). Un an après la réduction de la dose de l'atorvastatine à 10 mg/j, la valeur des CK est descendue à 63 UI ; la différence entre les deux valeurs est très significative.

Bien que l'utilisation journalière de l'Atorvastatine 10 mg/j est correctement évaluée avec un rapport bénéfice/risque hautement favorable même dans les deux situations cliniques : d'hypertension artérielle et de diabète [3], Suxia Guo *et al* avaient trouvé dans une étude publiée en 2012 que l'utilisation journalière d'une posologie de l'atorvastatine 80 mg était plus efficace que les posologies de 20 ou 40mg/ j dans la réduction de volume des plaques d'athérome [10] ; ceci rend difficile l'explication du développement de la sténose artérielle tibiale gauche chez notre patient, un an après la réduction de la dose de l'atorvastatine.

CONCLUSION

Les statines peuvent, effectivement, exacerber le déclin de la performance physique, surtout lorsqu'elles sont utilisées aux doses fortes. Cependant, avant de décider d'arrêter le traitement, plusieurs stratégies ont été suggérées pour la prise en charge de la myopathie associée aux statines : changement de la classe thérapeutique, utilisation de deux hypolipémiants d'une façon alternative ou la réduction de la dose. Finalement, il est toujours conseillé de suivre la citation "start low and go slow" quand une statine est prescrite.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Helfer F. Psychomotricité et personnes âgées : évaluation par l'EGP et prise en charge [thèse]. Médecine : Toulouse-Rangueil ; 2009. 77p
2. Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Q J Med.* 2009; 102:625–633.
3. Dievert F. Atorvastatine: les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire [En ligne]. [cité le 15/03/2014]. Disponible à l'URL : www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/127.pdf.
4. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A Survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the Statin drug class. *PLoS ONE* 7(8): e42866.
5. Settergren J, Eiermann B, Mannheimer B. Adherence to drug label recommendations for Avoiding Drug Interactions Causing Statin-Induced Myopathy—A nationwide register study. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e69545.
6. Tomaszewski M, Stępień KS, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacological reports.* 2011; 63:859-866.
7. Maji D, Shaikh S, Solanki D, Gaurav K. Safety of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(4):636-646.
8. FERNANDEZ G, SPATZ ES, JABLECKI C, PHILLIPS PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *CCJM.* 2011; 78(6): 393-403.
9. Shannon JA, John SM, Parihar HS, Allen SN, Ferrara JJ. A clinical review of statin-associated myopathy. *Journal of pharmacy technology.* 2013; 29(5):219-230.
10. Guo S, Wang R, Yang Z, Li K, Wang Q. Effects of atorvastatin on serum lipids, serum inflammation and plaque morphology in patients with stable atherosclerotic plaques. *Experimental and therapeutic medicine.* 2012; 4:1069-1074.
11. Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. *Phys Ther.* 2010; 90(10):1530-1542.
12. Clement K.M. Ho, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. *Ther Adv Drug Saf.* 2012; 3(1):35-46.
13. Constance C, Ben-Yahuda O, Wenger NK, Zieve F, Lin J, Hanson ME, et al. Atorvastatin 10 mg plus ezetimibe versus titration to atorvastatin 40 mg: attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥65 years. *Lipids In Health And Disease.* 2014; 13(13).

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

