

I Le dossier – Lipidologie

La gestion des effets secondaires musculaires des statines



M. FARNIER

PEC2, EA 7460, Université de Bourgogne Franche-Comté, DIJON.

Bien que les statines aient globalement un excellent profil de sécurité d'emploi [1, 2], des effets secondaires sont fréquemment rapportés. Une méta-analyse récente [3] a estimé la prévalence de l'intolérance aux statines à 9,1 % et évalué les principaux facteurs favorisant cette intolérance, parmi lesquels les plus importants s'avèrent être l'âge avancé, le sexe féminin, les fortes doses de statine, l'hypothyroïdie, certains traitements (inhibiteurs calciques et certains antiarythmiques) et l'obésité.

Parmi les effets secondaires rapportés sous statine, ceux d'origine musculaire sont de loin les plus fréquents et de gravité variable.

Fréquence et gravité des effets secondaires musculaires

Les tableaux cliniques vont des simples myalgies, avec ou sans altération de la qualité de vie et le plus souvent

sans augmentation significative des enzymes musculaires CPK, aux myosites plus rares avec symptomatologie plus invalidante et élévation des CPK, voire jusqu'aux exceptionnelles rhabdomyolyses, tableau le plus sévère avec CPK souvent > 10 fois la limite supérieure de la norme (LSN) et risque d'insuffisance rénale.

En termes de fréquence globale, il existe une différence notable entre ce qui est observé dans les essais cliniques randomisés en double aveugle, où l'incidence des effets adverses est le plus souvent comparable au placebo, et dans les données observationnelles ou de registres où la fréquence va de 10 à 30 % [4, 5]. Cette différence illustre la difficulté à attribuer un effet secondaire musculaire au traitement par statine avec un rôle majeur de l'effet nocebo [6] discuté par ailleurs et largement médié par la méfiance grandissante concernant la classe des statines [7]. Il ne faut toutefois pas nier la possibilité d'effets musculaires engendrés par une statine comme l'a bien montré l'étude STOMP [8] : chez 420 patients naïfs de traitement par statine et randomisés entre atorvastatine 80 mg et placebo, environ 2 fois plus d'événements musculaires ont été observés dans le groupe statine.

L'intolérance musculaire, réelle ou non, va souvent conduire le patient à interrompre son traitement, induisant un risque accru d'événements cardiovasculaires [9]. Il est de ce fait important de préciser la stratégie de prise en charge des patients décrivant des effets secondaires musculaires avec ou sans augmentation significative des CPK.

Effets secondaires musculaires avec augmentation significative des CPK

En cas de myalgies, un dosage de CPK est à réaliser et le taux étant très fluctuant (en particulier en fonction de l'activité physique), une augmentation considérée significative est en général un taux > 5 fois la LSN. En présence d'un tel taux, il est recommandé d'arrêter la statine et de reconstruire le taux de CPK toutes les 2 semaines. Si les symptômes s'améliorent et les CPK diminuent, il est conseillé de réintroduire la statine initiale à plus faible dose ou de choisir une autre statine en surveillant à nouveau la tolérance. Si en revanche les valeurs de CPK restent élevées sans amélioration des myalgies, il faut rechercher une autre cause de myopathie et proposer une alternative thérapeutique chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire.

En cas d'exceptionnelle rhabdomyolyse, la statine utilisée initialement est contre-indiquée et la réintroduction d'une autre statine doit se faire avec prudence en fonction du risque cardiovasculaire et en surveillant la tolérance, incluant la fonction rénale.

Effets secondaires musculaires sans augmentation significative des CPK

En cas de survenue de douleurs musculaires sans élévation significative des CPK, la première étape est d'essayer de juger de l'imputabilité du traitement par statine. Pour aider dans cette étape

Symptômes cliniques	Points
Localisation	
● Atteinte symétrique des fléchisseurs de hanche/cuisse	3
● Atteinte symétrique des mollets	2
● Atteinte symétrique des épaules	2
● Non spécifique, asymétrique, intermittent	1
Délai de survenue des symptômes après initiation du traitement par statine	
● Symptômes avant 4 semaines	3
● Symptômes dans les 4-12 semaines	2
● Symptômes après 12 semaines	1
Après l'interruption	
● Amélioration dans les 2 semaines	2
● Amélioration en 2 à 4 semaines	1
● Pas d'amélioration dans les 4 semaines	0
Après la réintroduction	
● Réapparition des symptômes dans les 4 semaines	3
● Réapparition des symptômes entre 4 et 12 semaines	1
Diagnostic d'effets musculaires attribuables aux statines	
● Probable	9-11
● Possible	7-8
● Peu vraisemblable	< 7

Tableau I : Score diagnostique des effets musculaires décrits sous statines.

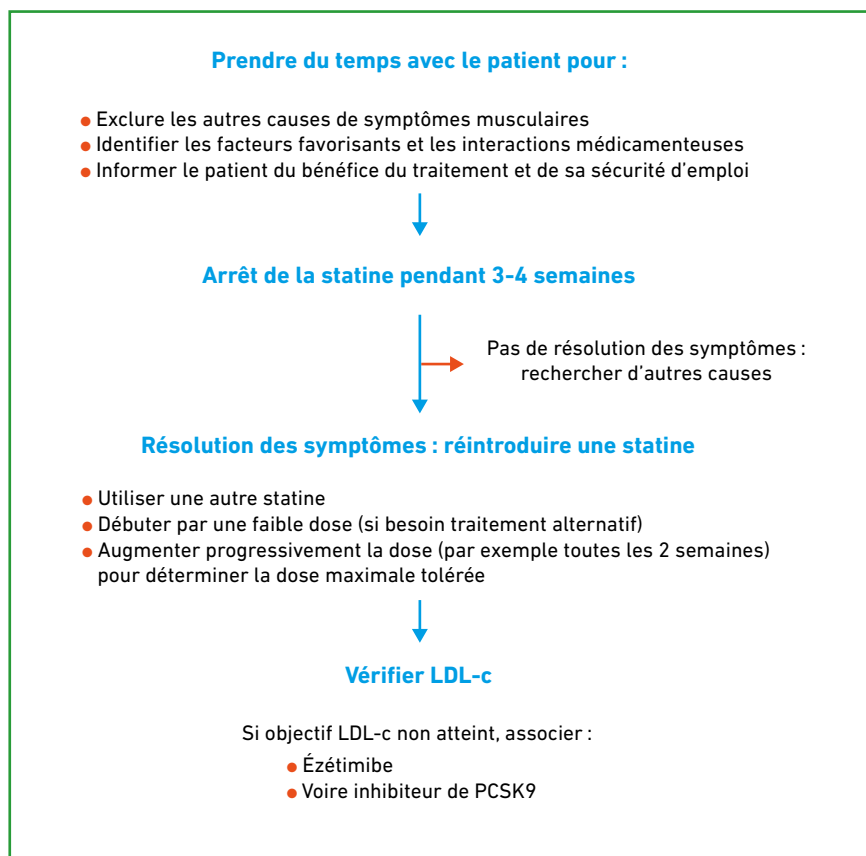


Fig. 1 : Prise en charge d'un patient décrivant des douleurs musculaires sous statine sans augmentation significative des CPK.

difficile, un score d'imputabilité a été proposé (**tableau I**) [10, 11], comprenant des éléments sémiologiques et chronologiques. Ainsi, l'imputabilité est d'autant plus probable que les symptômes sont symétriques et touchent les masses musculaires importantes, qu'ils surviennent dans le mois qui suit l'introduction de la statine et qu'ils disparaissent rapidement. Même si ce score est imparfait, il permet d'initier le dialogue avec le patient pour arriver à une décision partagée.

La prise en charge est résumée dans la **figure 1** et celle-ci demande déjà de prendre du temps avec le patient pour réaliser les diverses étapes indiquées. Que l'effet secondaire soit réel ou lié à un effet nocebo, il faudra de toute façon proposer une solution au patient, avec arrêt de la statine utilisée, mais discuter d'emblée de la nécessité de réintroduire une statine, soit la même à plus faible dose, soit différente, les effets musculaires pouvant être drogue-dépendants et dose-dépendants. La prescription de doses alternatives (1 jour sur 2 ou 2 fois par semaine) d'une statine à demi-vie longue (atorvastatine et rosuvastatine en particulier) est parfois pertinente pour initier ultérieurement une titration progressive afin de rechercher la dose maximale tolérée. En effet, il a été bien décrit qu'une large majorité des patients était capable de tolérer à long terme une prescription de statine (quotidienne ou non) [12]. L'intolérance totale aux statines (définie souvent comme l'impossibilité de tolérer au moins 2 statines différentes, dont l'une à la plus faible posologie) est rare en pratique clinique. Des moyens annexes, comme une supplémentation en vitamine D, sont également utiles mêmes s'ils n'ont pas été validés de façon formelle. Leur efficacité va surtout dépendre du degré de conviction du prescripteur et de la relation thérapeutique avec le patient.

Une fois la dose maximale tolérée de statine établie, il sera nécessaire de vérifier

Le dossier – Lipidologie

le taux de LDL-c et si l'objectif proposé dans les recommandations [13] n'est pas atteint, associer l'ézétimibe, voire si les conditions de remboursement le permettent, un inhibiteur de PCSK9. À noter que l'ézétimibe étant également à demi-vie longue, l'utilisation d'associations fixes (atorvastatine ou rosuvastatine avec ézétimibe) en discontinu est possible et permet d'améliorer la compliance au traitement.

Conclusion

La gestion des effets secondaires musculaires décrits sous statines est un problème difficile. En effet, la définition d'une intolérance musculaire aux statines est complexe et discutée, avec une physiopathologie mal connue et certainement multiple. De plus, l'effet nocebo est fréquent, largement alimenté par la remise en question très médiatisée des effets bénéfiques des statines.

Ce problème est en tout cas une cause majeure d'inobservance, induisant un risque accru d'événements cardiovasculaires athérosclérotiques.

De multiples consensus de prise en charge ont été proposés, tous reposant sur une stratégie de réintroduction initiale d'une statine après un arrêt pour juger de l'évolution des symptômes. Même si l'imputabilité au traitement par sta-

tine paraît faible, il faut de fait modifier la stratégie thérapeutique avec comme élément de base une décision partagée avec le patient au cours de laquelle aura été rediscuté le rapport bénéfice/risque du traitement par statine.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEWMAN CB, PREISS D, TOBERT JA *et al.* Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019;39:e38-e81.
2. MACH F, RAY KK, WIKLUND O *et al.* Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*, 2018;39:2526-2539.
3. BYTYÇI I, PENSON PE, MIKHAILIDIS DP *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2022; ehac015.
4. BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S *et al.* Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005;19:403-414.
5. STROES ES, THOMPSON PD, CORSINI A *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015;36:1012-1022.
6. PENSON PE, BANACH M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*, 2021;42:4787-4788.
7. BLACHER J, BRUCKERT E, FARNIER M *et al.* [Myalgia and statins: Separating the true from the false]. *Presse Med*, 2019;48:1059-1064.
8. PARKER BA, CAPIZZI JA, GRIMALDI AS *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 2013;127:96-103.
9. SERBAN MC, COLANTONIO LD, MANTHRI PRAGADA AD *et al.* Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1386-1395.
10. ROSENSEN RS, BAKER SK, JACOBSON TA *et al.* An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014;8(3 Suppl):S58-71.
11. ROSENSEN RS, BAKER S, BANACH M *et al.* Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1290-1301.
12. ZHANG H, PLUTZKY J, TURCHIN A. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med*, 2013;159:75-76.
13. VISSEREN FLJ, MACH F, SMULDERS YM *et al.*; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021;42:3227-3237.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes: Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Austell, Kowa, Merck & Co, Organon, Recordati, Sanofi/Regeneron, Servier, SMB et Viatri.