



HAL
open science

Cytolyse musculaire persistante après arrêt d'un traitement par statines: à propos de 8 cas

Séverine Bour

► **To cite this version:**

Séverine Bour. Cytolyse musculaire persistante après arrêt d'un traitement par statines: à propos de 8 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01731972

HAL Id: hal-01731972

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731972v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Séverine BOUR

Le 19 mars 2008

**CYTOLYSE MUSCULAIRE PERSISTANTE APRES ARRET D'UN TRAITEMENT
PAR STATINES :
A PROPOS DE 8 CAS.**

Examineurs de la thèse :

| | | |
|----------------------------|---------------------|-----------|
| - Monsieur Denis WAHL | Professeur | Président |
| - Monsieur Pierre GILLET | Professeur | Juge |
| - Monsieur Pierre KAMINSKY | Professeur | Juge |
| - Madame Muriel FREDERIC | Docteur en Médecine | Juge |

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE –

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT -

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD
Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)
Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : **PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ
2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)
Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : **PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)
Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)
Professeur François DAP

51^{ème} Section : **PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

52^{ème} Section : **MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)
Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)
3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT
4^{ème} sous-section : (*Urologie*)
Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle
SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Denis WAHL
Professeur de Médecine Interne, de Gériatrie et de Biologie du vieillissement

Vous me faites le grand honneur de me confier ce travail et d'accepter la présidence de cette thèse et je vous en remercie.

Vous avez accordé beaucoup de temps et d'intérêt à l'élaboration de mon travail et je vous en suis très reconnaissante.

Vous vous êtes montré très disponible lors de nos différents entretiens et je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez toujours réservé dans votre service.

Puissez-vous trouver dans ce travail, le témoignage de mon plus profond respect.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre GILLET
Professeur de Pharmacologie fondamentale et clinique

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je vous prie de croire en l'expression de ma respectueuse gratitude.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre Kaminsky
Professeur de Médecine Interne

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

J'ai beaucoup apprécié votre enseignement et votre pédagogie lors de deux de mes stages d'externat dans votre service.

Veillez trouver au travers de ce travail l'expression de ma plus haute considération.

A MON JUGE

Madame le Docteur Muriel FEDERIC

Je vous dois le sujet de cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre enseignement lors de mon stage d'internat à vos côtés.

Soyez assurée de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Philippe TRECHOT, et Madame Nadine PETITPAIN du centre régional de pharmacovigilance de Lorraine pour leur aide dans l'élaboration de ce travail et pour l'accueil chaleureux dans leur service, merci pour votre grande disponibilité.

A TOUS LES MEDECINS qui m'ont accompagné dans ma formation :

- l'équipe médicale et paramédicale du SAU de l'hôpital Bel Air Thionville ;
- Monsieur le Docteur TELLAROLI Jean-Claude, Madame le Docteur SEMIN Anne-Marie, Monsieur le Docteur GILBERT Claude, Monsieur le Docteur PARROT Bernard du service de gastro-entérologie de l'hôpital Bel Air Thionville ;
- Monsieur le Professeur DE KORWIN Jean-Dominique et Madame le Docteur CIRSTEA Dana du service de Médecine H du CHU Nancy ;
- Monsieur le Docteur BRAUN Denis pneumologue Briey ;
- l'équipe médicale et paramédicale du service de pédiatrie de l'hôpital de Mont-Saint-Martin.

A MES MAITRES DE STAGE :

Monsieur le Docteur LIMOUSIN Alain de Koenigsmacker,
Monsieur le Docteur BACK Daniel de Volmerange-Les-Mines ,

A TOUS LES MEDECINS QUE JE REMPLACE OU QUE J'AI EU LE PLAISIR DE REMPLACER :

Madame le Docteur Catherine BODART,
Monsieur le Docteur Jean-Jacques LEY,
Madame le Docteur Sophie GODARD,
Monsieur le Docteur Patrick SCHILTZ,
Madame le Docteur Sylvie SCHILTZ,
Madame le Docteur Anne-Marie BARAN,
Madame le Docteur Sylvie LINCKER,
Madame le Docteur Catherine PALMIERI,
Monsieur le Docteur Bruno ARMAND,

pour leur gentillesse et la qualité de leur accueil, tous mes remerciements.

A MES PARENTS :

A mon père qui a toujours cru en la réussite de ses filles, parti trop tôt.

A ma mère sans qui rien n'aurait été possible, je te dédie cette thèse avec tout mon amour et je te remercie pour toutes ces années de soutien dans mes études.

A STEPHANIE, MA SŒUR :

Pour notre complicité et notre complémentarité. Merci pour ton aide précieuse.

A MA GRAND-MERE :

Pour ta gentillesse et ton affection durant toutes ces années.

A CHRISTOPHE, MON CŒUR,

Pour son soutien quotidien à mes côtés et pour tout le bonheur que tu sais me procurer je te dédie également cette thèse pour laquelle tu m'as secondée.

A ELENA, BENJAMIN, CEDRIC ET ESTELLE,

pour tous les moments de joie en leur présence.

A MES COUSINS Sébastien, Maxime et Jean-Christophe, MES COUSINES Laure, Alizé et Carole, MES ONCLES Max, René, Christian et Robert, MES TANTES Michèle, Francine et Marie-Claire, MON BEAU-FRERE Régis,

pour votre éternelle présence malgré la distance pour beaucoup d'entre vous, votre fierté est la mienne.

A MA BELLE FAMILLE Danielle, Charlie, Fabrice, Mario et Francine

pour votre accueil toujours chaleureux.

A SEVERINE ET ADELAIDE,

mes confidentes de tous les instants, merci pour votre soutien depuis toutes ces années d'amitié.

A MES AMIS

Nathalie, Philippe, Sébastien, Audrey, François-Régis, Cédric, Sandra, Jean-Michel, Ana-Maria,

Pour leur présence au quotidien dans notre vie et tous ces bons moments passés ensemble et tous ceux qui restent à venir.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

PLAN

| | | |
|------|--|----|
| I. | LES STATINES | 19 |
| A. | Introduction | 20 |
| B. | Classification des statines | 20 |
| C. | Mécanisme d'action des statines | 21 |
| D. | Quelles sont les indications validées aujourd'hui ? | 22 |
| E. | Les contre-indications des statines | 23 |
| F. | Effets indésirables classiquement décrits..... | 23 |
| G. | Risque musculaire et statines | 24 |
| II. | LES CPK ET LA PATHOLOGIE MUSCULAIRE | 27 |
| A. | La Créatine PhosphoKinase..... | 28 |
| 1. | Quelques rappels de physiologie musculaire et rôle des CPK | 28 |
| 2. | Principes du dosage des CPK..... | 28 |
| 3. | Causes d'augmentation des CPK..... | 29 |
| a. | Variations physiologiques | 29 |
| b. | Augmentation pathologique du taux de CPK | 29 |
| B. | Augmentation des CPK et pathologie musculaire : | 30 |
| 1. | Sémiologie..... | 30 |
| 2. | Les examens complémentaires | 31 |
| 3. | Les principales affections musculaires | 32 |
| b. | Les myopathies inflammatoires ou myosites..... | 32 |
| c. | Les myopathies endocriniennes..... | 34 |
| c. | Les myopathies toxiques et iatrogènes | 35 |
| III. | MATERIEL ET METHODES | 36 |
| A. | Contexte et justification de l'étude..... | 37 |
| B. | Objectif de l'étude | 37 |
| C. | Patients et méthodes | 37 |
| 1. | Type d'étude..... | 37 |
| 2. | Critères d'inclusion | 37 |
| 3. | Recueil des données et méthodes | 37 |
| 4. | Méthodes de pharmacovigilance : | 38 |
| a. | La méthode utilisée en France dite de Bégau..... | 38 |
| b. | Le score de Naranjo..... | 41 |

| | |
|---|----|
| IV. RESULTATS | 42 |
| A. Tableau récapitulatif des résultats :..... | 43 |
| B. Exploitation des résultats : | 44 |
| C. Graphique | 44 |
| D. Imputabilité des statines et scores de pharmacovigilance..... | 45 |
| V. DISCUSSION | 46 |
| A. Originalité et limites de l'étude | 47 |
| 1. Originalité | 47 |
| 2. Limites de l'étude..... | 47 |
| 3. Les difficultés de calcul des scores de pharmacovigilance :..... | 48 |
| B. Les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 :..... | 50 |
| C. La controverse : les données de méta analyse | 50 |
| D. La myotoxicité chronique des statines :..... | 52 |
| 1. Myopathie toxique médicamenteuse | 52 |
| 2. Myopathies par atteinte immunologique | 53 |
| CONCLUSION..... | 57 |

I. LES STATINES

A. Introduction

Découverte en 1976 au Japon, la première statine a été isolée à partir d'une souche de *penicillium citrinium* et baptisée mévastatine.

Son action inhibitrice de l'Hydroxy-3-MéthylGlutaryl Coenzyme-A réductase (HMG-CoA réductase) a été décrite en 1978.

Un analogue, la lovastatine, a ensuite été isolé d'une souche d'*aspergillus* en Espagne. Par la suite, 2 analogues structuraux ont été synthétisés: la fluvastatine et la pravastatine.

Leur rôle préventif des accidents cardio-vasculaires ischémiques a contribué à l'extension de leurs indications et de leurs utilisations.

B. Classification des statines

Selon leurs dates de mise sur le marché on distingue :

| DATE DE MISE SUR LE MARCHÉ | DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE | NOMS COMMERCIAUX |
|----------------------------|-------------------------------------|---|
| 1988 | Simvastatine | ZOCOR 20 ZOCOR 40 Puis ZOCOR 5 LODALES 20 LODALES 40 Puis LODALES 5 |
| 1989 | Pravastatine | ELISOR 20 ELISOR 40 VASTEN 20 VASTEN 40 |
| 1995 | Fluvastatine | FRACTAL 20 FRACTAL 40 Puis FRACTAL LP80 LESCOL 20 LESCOL 40 Puis LESCOL LP80 |
| 1997 | Atorvastatine | TAHOR 10 TAHOR 20 TAHOR 40 TAHOR 80 |
| 1998 | Cerivastatine | CHOLSTAT STALTOR |
| 2001 | Rosuvastatine | CRESTOR 5 CRESTOR 10 CRESTOR 20 |

C. Mécanisme d'action des statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la production endogène cellulaire de cholestérol.

Les statines présentent une analogie structurale avec l'Hydroxy-3 MéthylGlutaryl Coenzyme A (HMG-CoA). Ainsi en jouant le rôle de faux substrat empêchent sa transformation en acide mévalonique.

L'HMGCoA réductase est une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol, ce qui stimule l'activité des récepteurs des LDL (Low Density Lipoprotein), essentiellement hépatiques, donc l'épuration des LDL.

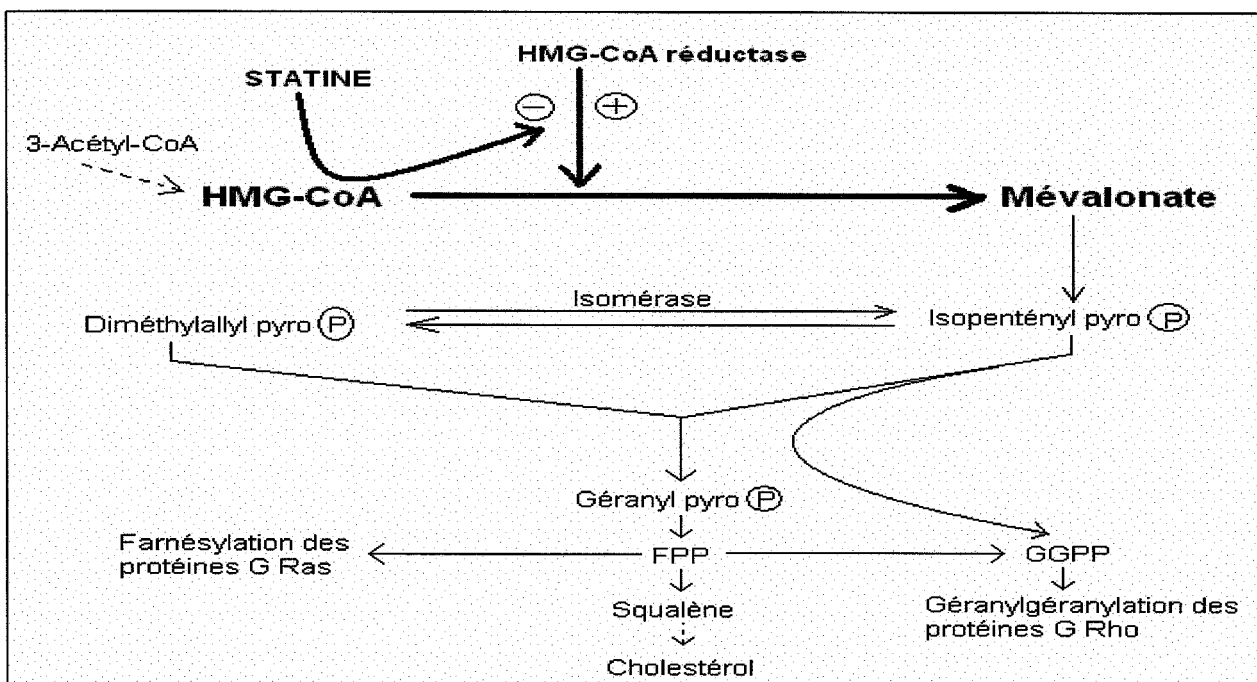


Schéma du mécanisme d'action des statines (1)

Ainsi, aux doses recommandées, toutes les statines commercialisées ont une efficacité globalement similaire sur la diminution des triglycérides.

Les différentes études cliniques ont démontré une réduction d'au moins 20% des triglycérides (2). Cet effet n'est pas dose dépendant, mais en relation avec le taux initial de triglycérides sanguin.

Pour les hypertriglycéridémies sans anomalie du LDL-cholestérol, le traitement à base de fibrates (30 à 50% de réduction) reste supérieur aux statines.

Par ailleurs, toutes les statines ont montré une augmentation variable, non dose dépendante, du HDL-cholestérol, paramètre lipidique reconnu depuis peu comme facteur protecteur d'événements cardiovasculaires (3).

D. Quelles sont les indications validées aujourd'hui ?

Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycémie, en complément d'un régime adapté et assidu. Cette indication repose sur la propriété d'abaisser le LDL-cholestérol, facteur de risque majeur de l'insuffisance coronaire (4).

Certaines statines ont de plus démontré dans des essais de prévention une réduction importante (5) (6) (7) :

-de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention secondaire (*pravastatine et simvastatine*),

-de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention primaire (*pravastatine, la simvastatine est en cours d'évaluation*).

Ainsi la démarche médicale correcte est donc d'évaluer le risque cardiovasculaire du patient et d'instituer un traitement par une statine que si ce risque est élevé.

En ce sens, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié en mars 2005 des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (8).

Un traitement par statine doit être **initié à la plus faible dose** disponible puis poursuivi à dose progressivement croissante, si nécessaire :

- jusqu'à l'obtention de la dose validée dans les essais de prévention (20 à 40 mg pour la simvastatine et 40 mg pour la pravastatine),

- ou jusqu'à l'effet thérapeutique recherché sur le LDL-cholestérol en fonction du risque coronaire global,

- en fonction des effets indésirables, en particulier musculaires.

Pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, la posologie maximale autorisée de 80 mg est réservée aux hypercholestérolémies sévères, résistantes aux doses usuelles.

L'annexe 1 est l'algorithme de prise en charge du patient dyslipidémique proposé par l'AFSSAPS.

E. Les contre-indications des statines

Actuellement les contre indications reconnues sont (4) :

- Hypersensibilité à la statine ou à l'un des constituants du médicament ;
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexplicables des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 N) ;
- Grossesse : les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse et doivent être administrées aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et l'administration de la statine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus ;
- Allaitement : une faible quantité de statine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de statine pendant l'allaitement est contre-indiquée.

Par ailleurs :

- Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'association de la pravastatine et des fibrates n'est pas recommandée ;
- Enfants : chez les patients âgés de moins de 18 ans, les données d'efficacité et de sécurité d'emploi sont limitées. De ce fait, l'utilisation de statine chez ces patients n'est pas recommandée.

F. Effets indésirables classiquement décrits

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents (1% ou plus des patients) sont les suivants (4) :

- troubles digestifs : constipation, flatulences, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée ;
- céphalées, asthénie, insomnie ;
- plus rarement, des atteintes musculaires (à type de crampes ou de myalgies) ont été rapportées, parfois associées à une rhabdomyolyse ;

- des cas de tendinopathies, parfois compliquées de rupture, ont été très rarement rapportés ;
- manifestations d'hypersensibilité, angio-œdème (œdème de Quincke) et urticaire ;
- paresthésies, neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, troubles de la mémoire ;
- pancréatite, hépatite, ictère cholestatique, anorexie, vomissements ;
- oedèmes périphériques ;
- réactions cutanées, prurit, rash, alopecie ;
- impuissance ;
- arthralgies.

Les désordres biologiques induits par les statines sont :

- une élévation des transaminases : une surveillance régulière des tests fonctionnels hépatiques est nécessaire; une élévation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement,
- l'élévation de la Créatine PhosphoKinase (CPK) plasmatique : des élévations de la CPK d'origine musculaire ont été observées,
- ont également été observées : hyperglycémie, hypoglycémie, thrombopénie.

G. Risque musculaire et statines

Devant le risque musculaire des statines notamment les cas de rhabdomyolyse, l'AFSSAPS a émis également certaines recommandations en 2002 (9) :

- il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine, cependant une maladie musculaire génétique ou un antécédent d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant sont des situations à risque qui nécessiteront l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance particulière.
- certaines associations augmentent le risque musculaire :
 - ❖ Associations contre-indiquées : simvastatine et atorvastatine en association avec itraconazole,

kétoconazole, delavirdine, anti-protéases. Ces médicaments augmentent les concentrations de statine. Utiliser une autre statine ou interrompre la statine pendant la durée du traitement associé.

- ❖ Associations déconseillées : toutes les statines en association avec les fibrates, eux-mêmes toxiques pour le muscle (prescription réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères) et simvastatine avec le jus de pamplemousse car il augmente les concentrations de cette statine.

- l'hypothyroïdie majore le risque musculaire donc penser à la rechercher par un dosage de ThyroStimulineHormone (TSH),

- il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale. Ce dosage des CPK doit être réservé aux situations suivantes : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

L'intérêt sera dans ce cas de disposer d'un dosage de référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement. De plus, si le taux de CPK est supérieur à 5 fois la normale (5N), l'instauration du traitement sera différée.

De même dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient sur le plan clinique.

- tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK (10).

A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Ainsi :

-si les CPK sont augmentées au delà de 5N le traitement doit être interrompu,

-si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, un arrêt du traitement doit être envisagé, même si les CPK sont inférieures à 5 N,

-si les signes musculaires sont mineurs et les CPK inférieures à 5N, le traitement peut être continué.

A distance de l'arrêt et si l'évolution le permet, on peut réintroduire une autre statine (de préférence), sous surveillance et en augmentant progressivement les doses.

Si une maladie musculaire génétique est suspectée, le traitement doit être interrompu.

Enfin, en principe les signes cliniques et biologiques régressent dans la quasi-totalité des cas, mais peuvent parfois persister plusieurs mois après l'arrêt de la statine. Selon les données disponibles, il ne persiste notamment aucune faiblesse musculaire à distance. La persistance de troubles musculaires doit inciter à consulter un spécialiste pour rechercher une autre cause et notamment une pathologie musculaire sous-jacente.

II. LES CPK ET LA PATHOLOGIE MUSCULAIRE

A. La Créatine PhosphoKinase

La Créatine PhosphoKinase est une enzyme que l'on trouve principalement dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques. Quand le taux de CPK est élevé cela indique une lésion ou un traumatisme d'une ou plusieurs de ces structures.

Cette protéine intervient essentiellement dans le fonctionnement musculaire et dans la mise en réserve d'énergie par une réaction chimique : la phosphorylation de la créatine.

1. Quelques rappels de physiologie musculaire et rôle des CPK

La créatine est une substance qui se trouve dans les muscles et qui permet, quand elle est associée à du phosphore, de constituer une importante réserve d'énergie pour les muscles.

La créatine phosphokinase, quant à elle, est l'enzyme qui va permettre d'effectuer la réaction inverse et de libérer de l'énergie en cas de besoin au niveau du muscle.

La créatine phosphokinase est également présente dans le cerveau. Cette enzyme est constituée par trois éléments que l'on appelle des iso enzymes :

- ❖ BB ou CPK1: enzymes présentes dans le tissu cérébral (substance blanche et substance grise).
- ❖ MB ou CPK2: enzymes présentes dans le myocarde. Le muscle cardiaque est le seul à contenir une proportion importante de CPK-MB (10 à 40%). Néanmoins, les CPK-MB sont également présentes dans de nombreux autres tissus.
- ❖ MM ou CPK 3: enzymes présentes dans les muscles squelettiques (qui sont insérés sur les os et permettent leur mobilisation).

2. Principes du dosage des CPK

Le prélèvement sanguin (11) s'effectue par une ponction veineuse en général au pli du coude.

Ce prélèvement sera effectué chez un patient de préférence à jeun.

Le prélèvement doit être effectué chez un patient au repos n'ayant pas fait d'effort violent depuis 48 heures.

La méthode de détermination de la CPK la plus répandue repose sur la déphosphorylation de la créatine phosphate couplée à des réactions auxiliaires (la mesure est réalisée par spectrophotométrie à 340nm)(12).

Les valeurs usuelles varient selon les conditions expérimentales utilisées et doivent donc être définies par chaque laboratoire.

3. Causes d'augmentation des CPK

a. Variations physiologiques

Il existe des variations en fonction de l'âge, du sexe ou de l'ethnie. Les taux sériques sont ainsi plus élevés chez l'homme et dans la population noire. Les taux sériques sont également plus élevés chez l'enfant et plus bas au delà de 60 ans (13).

Les enfants ont tendance à avoir des taux plus élevés que les adultes probablement parce qu'ils ont une plus grande activité physique.

Les hommes ont des taux plus élevés que les femmes en raison de leur masse musculaire généralement plus importante.

Les personnes de couleur noire ont tendance à avoir des taux plus élevés que les personnes de couleur blanche ce qui suppose une différence génétique.

On constate une diminution avec le temps des taux de CPK chez les personnes de plus de 60 ans.

b. Augmentation pathologique du taux de CPK

Un dosage anormalement élevé des CPK peut traduire (14):

- ❖ une maladie ou toxicité musculaire :
 - Dermatomyosites et polymyosites
 - Dystrophies musculaires
 - Rhabdomyolyse
 - Après un effort musculaire intense ou un traumatisme des muscles
 - Injections intramusculaires répétées
- ❖ une affection cardiaque:
 - Infarctus du myocarde
 - Péricardite
 - Myocardite
- ❖ une atteinte encéphalique:
 - Traumatisme cérébral

- Dans les accidents vasculaires cérébraux, quand il y a nécrose du tissu nerveux, il existe une augmentation des iso enzymes BB.

❖ une toxicité médicamenteuse (liste non exhaustive) :

- Alcool
- Chloroquine
- Cocaïne
- Corticostéroïdes
- Hypolipémiants : fibrates (clofibrate, gemfibrozil), inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
- Pénicillamine
- Zidovudine

❖ ou provenir d'autres étiologies :

- Convulsions
- Délirium tremens
- Choc électrique
- Infarctus pulmonaire
- Hypothyroïdie
- Certains cancers (du sein, de la prostate ou de l'ovaire)
- Syndrome de Rey
- Hyperthermie maligne

B. Augmentation des CPK et pathologie musculaire :

1. Sémiologie

La sémiologie musculaire peut être plus ou moins bruyante et l'interrogatoire devant des signes musculaires doit être des plus rigoureux (15).

Ainsi sont à rechercher :

- une faiblesse musculaire ou un déficit musculaire : le déficit peut être intermittent ou permanent, il est impératif de réaliser un examen clinique complet avec étude de tous les groupes musculaires ; un déficit purement moteur à prédominance proximale avec respect des réflexes ostéotendineux, abolition du réflexe idiomusculaire, absence de fasciculations est évocateur d'une atteinte primitivement musculaire. Si le déficit est absent ou très discret, contrastant avec une importante gêne fonctionnelle, la recherche d'une fatigabilité musculaire prend tout son sens : après quelques accroupissements le patient ne peut plus se relever, il ne peut tendre les bras durablement (délai normal >2min et demi) ni garder les jambes fléchies (délai normal >75 sec),

- des douleurs à la pression des muscles (myopathie inflammatoire), une modification du volume musculaire, des rétractions tendineuses,
- des contractures musculaires : le muscle est incapable de se relâcher après une contraction musculaire, l'électromyogramme montre alors un silence électrique,
- des myotonies : contraction musculaire anormalement prolongée, suivie d'une relaxation lente succédant toujours à une activation du muscle soit volontaire soit déclenchée par une stimulation mécanique,
- des crampes : contractions musculaires, involontaires et localisées avec une induration visible et palpable du muscle ; la plupart des maladies primitives du muscle ne comportent pas de crampes elles sont plus volontiers symptomatiques d'affections neurogènes,
- des hypertrophies et atrophies musculaires,
- enfin rechercher d'autres signes que l'atteinte musculaire (polymyosites).

2. Les examens complémentaires (15):

Devant une symptomatologie musculaire les examens complémentaires actuellement à notre disposition sont :

- le dosage des CPK sériques : l'élévation des CPK sériques traduit une altération de la membrane musculaire en regard de zones nécrotiques mais peut manquer dans certaines maladies primitivement musculaires,
- l'électromyogramme (EMG) :
 - √ la caractérisation myogène ou neurogène de l'atteinte,
 - √ mise en évidence d'une myotonie et d'un bloc neuromusculaire (myasthénie),
- l'imagerie musculaire : le scanner à la recherche de remaniements musculaires, l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à la recherche d'une pathologie inflammatoire,
- l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique : permet d'authentifier une intolérance à l'effort (réduction de la

puissance et de la consommation d'oxygène, élévation des CPK en fin d'exercice). L'absence d'élévation de l'acide lactique est évocatrice d'une glycoséose alors qu'une hyperlactatémie oriente par exemple vers un dysfonctionnement mitochondrial,

- la biopsie musculaire : dans certains cas les anomalies de structure sont caractéristiques d'une étiologie précise :
 - ✓ atrophie périfasciculaire dans une dermatomyosite
 - ✓ surcharge marquée en glycogène, en lipides, accumulation majeure de mitochondries dans les myopathies métaboliques

 - ✓ altération de structure caractéristique dans certaines myopathies congénitales.

3. Les principales affections musculaires

Nous ne traiterons pas ici des affections musculaires à début néonatal ou des affections musculaires à caractère héréditaire mais seulement des affections musculaires acquises évolutives :

b. Les myopathies inflammatoires ou myosites

Classées dans le groupe des connectivites, la faiblesse musculaire est quasi constante évolutive affectant les muscles proximaux avec une distribution symétrique, les muscles axiaux et les muscles oculomoteurs étant toujours épargnés (16).

Les myalgies sont de type inflammatoire aggravées par la pression des muscles.

Biologiquement l'élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et des CPK est inconstante et seuls les anticorps plus spécifiques de maladie inflammatoire sont intéressants :

- anticorps antinucléaires
- anticorps anti-synthétase (antiJo1)
- anticorps anticytoplasmiques non anti-synthétases dirigés contre les protéines de signal de reconnaissance de particules (SRP).

L'EMG est myogène avec une activité de fibrillation traduisant la nécrose.

La biopsie pose le diagnostic car dans toutes les myosites on trouve une formule de nécrose régénération, un infiltrat inflammatoire constitué de macrophages et de

lymphocytes et d'une expression à la membrane musculaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) normalement absent.

Ainsi on distingue :

❖ la dermatomyosite : qui comprend une atteinte cutanée :

√ un érythème affectant la face avec une disposition périorbitaire en lunettes, prédominant sur la paupière supérieure et la partie haute du tronc,

√ les papules de Gottron, plaques érythémateuses de la face dorsale des articulations interphalangiennes,

√ un érythème périunguéal douloureux à la pression.

La dermatomyosite chez l'adulte est fréquemment paranéoplasique, précédant le cancer dans 2/3 des cas.

La biopsie est particulière avec :

√ une atrophie des fibres plus marquées à la périphérie des fascicules,

√ des infiltrats inflammatoires périvasculaires,

√ des dépôts de complexe d'attaque du complément au niveau des capillaires.

❖ la polymyosite

Elle se rencontre à l'âge adulte et peut aussi s'associer au cancer.

Les infiltrats inflammatoires mis en évidence sur la biopsie musculaire sont diffus et aucun argument en faveur d'une vasculopathie.

❖ la myosite à inclusion

Début tardif après 50 ans avec une répartition particulière et sélective de l'atteinte musculaire qui débute aux quadriceps, l'absence de réponse à la corticothérapie.

Le diagnostic est posé par la biopsie musculaire qui en microscopie optique se caractérise par une formule inflammatoire de type immunité cellulaire avec lymphocytes T8 comme dans la polymyosite et la présence de vacuoles bordées au sein de fibres atrophiques. En microscopie électronique inclusions tubulofilamentaires dans le cytoplasme et les noyaux.

❖ Myosite et collagénoses

L'association d'une myosite à une collagénose représente 10 à 20% de l'ensemble des myosites ; les principales affections étant sclérodermie, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdites.

c. Les myopathies endocriniennes

La réversibilité de l'atteinte musculaire après correction de l'anomalie endocrinienne est fondamentale pour affirmer le diagnostic

- ❖ l'hyperthyroïdie (faiblesse musculaire et fatigabilité musculaire) : doser thyroxine (T4) et thyroïdostimuline humaine (TSH),
- ❖ l'hypothyroïdie (faiblesse musculaire et crampes) doser T4 et TSH,
- ❖ hyperparathyroïdie (faiblesse musculaire prédominant à la racine pelvienne et fatigabilité) : faire bilan phosphocalcique et dosage parathormone (PTH),
- ❖ ostéomalacie par carence d'apport en vitamine D,
- ❖ syndrome de Cushing,
- ❖ acromégalie,
- ❖ insuffisance hypophysaire,
- ❖ diabète.

Toutes ces pathologies endocriniennes sont à éliminer devant une faiblesse musculaire ou une symptomatologie douloureuse musculaire mais souvent elles s'accompagnent de symptômes propres à chaque pathologie qui permettent d'orienter les examens complémentaires spécifiques et le diagnostic.

c. Les myopathies toxiques et iatrogènes

Le tableau suivant fait état des différentes myopathies induites par des médicaments ou toxiques. L'interrogatoire sur les différentes prises médicamenteuses doit donc être rigoureux.

| | |
|--|---|
| Myopathie focale | Effet direct de l'aiguille Effet dû au produit injecté : opiacés, chlorpromazine. |
| Myopathie aiguë ou subaiguë, Douleuruse et déficitaire | Hypocholestérolémiants , acide epsilon caproïque, émétine, vincristine, zidovudine (azt), cimétidine, lithium, danazol, certains cytotoxiques, produits donnant une hypokaliémie : diurétiques, laxatifs, amphotéricine B, réglisse. |
| Myolyse aiguë | Lithium, barbituriques, benzodiazépine, antihistaminiques, neuroleptiques, paracétamol, oxyprénolol, phenformine, glutéthimide, hypokaliémiants. |
| Myopathie subaiguë ou chronique avec déficit indolore | Corticoïdes, chloroquine, colchicine, maléate de perhexilline |
| Syndromes myasthéniques | Antibiotiques : aminoglycosides, polymyxine, tétracyclines Anesthésiques : curare, suxaméthonium, bêtabloquants, chlorpromazine, phénytoïne, triméthadione, colchicine, D-pénicillamine. |
| Myotonie | Chloroquine, bêtabloquants, acide epsilon caproïque. |
| Myopathies inflammatoires | Pénicillamine, cimétidine Réaction du greffon contre l'hôte : polymyosite Tryptophane : fasciite |

Les causes d'élévation de la CPK sérique sont donc nombreuses. L'orientation diagnostique peut être fournie par le contexte clinique. L'annexe 2 (14) résume les différentes étiologies à envisager devant un taux de CPK anormalement élevé. En l'absence de contexte clinique évocateur d'une étiologie, l'annexe 3 propose une stratégie diagnostique devant une élévation inexplicée de la CPK.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Contexte et justification de l'étude

Suite au décès par rhabdomyolyse de 52 patients (17) on assiste au cours de l'été 2001 au retrait de la cérvastatine de Bayer, commercialisée sous le nom de *Staltor* ou *Cholstat* en France et *Lipobay* dans les pays anglosaxons.

Dans les suites, en juin 2002, l'AFSSAPS publie ses recommandations pour le bon usage des statines (9).

Pendant les médecins des services de médecine H et de médecine vasculaire du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nancy constatent au sein de leurs consultations de 1999 à 2005 que certains patients leurs sont adressés pour des valeurs de CPK sériques qui restent augmentées à distance de l'arrêt d'un traitement par statines.

Il nous paraissait donc intéressant d'étudier ces dossiers de patients présentant une cytololyse prolongée sans atteinte musculaire confirmée.

B. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de discuter de la persistance d'une cytololyse musculaire biologique plus ou moins associée à des plaintes somatiques chez des patients à distance d'un traitement par statines et pour lesquels le bilan étiologique s'avère négatif.

C. Patients et méthodes

1. Type d'étude

Notre étude repose sur l'analyse rétrospective de 8 observations de patients suivis en consultation dans les services de médecine H et de médecine vasculaire du CHU de Nancy.

2. Critères d'inclusion

Tous les patients adultes sans limite d'âge ayant consulté dans les services de médecine H et de médecine vasculaire de 1999 à 2005 pour une augmentation prolongée des CPK à distance de l'arrêt d'un traitement par statines.

3. Recueil des données et méthodes

Le recueil des données été effectué à partir :

- ❖ des dossiers de consultation des patients,
- ❖ des dossiers d'hospitalisation des patients,

- ❖ des lettres médicales des médecins traitants et autres spécialistes,
- ❖ de correspondances téléphoniques avec les médecins traitants respectifs des patients.

Ainsi chaque dossier a fait l'objet d'un recueil systématique de données :

- ❖ les données générales : sexe, âge, poids, taille,
- ❖ profession et activité sportive, consommation d'alcool, tabac, stupéfiants,
- ❖ les antécédents personnels et familiaux de chaque patient,
- ❖ l'historique médicamenteux (type de traitement hypolipémiant, début de prise, fin de prise, et traitements associés),
- ❖ la chronologie des symptômes musculaires en fonction du traitement par statines (myalgies, crampes),
- ❖ les données cliniques à la recherche de symptomatologie musculaire, recherche d'amyotrophie, examen neurologique, examen somatique complet (digestif, cardiovasculaire, cutané),
- ❖ les données biologiques avec dosages de la myoglobine, des hormones thyroïdiennes, bilan inflammatoire, recherche d'auto-immunité, bilan lipidique et dosages itératifs des taux de CPK (en valeur absolue et calcul en fois la normale),
- ❖ les examens complémentaires : épreuve d'effort, EMG, biopsie musculaire quand ces derniers ont été réalisés.

De ces données recueillies par patient plusieurs calculs ont été réalisés :

- ❖ durée de prise du traitement hypocholestérolémiant calculée en mois,
- ❖ la durée de suivi des patients calculée en mois,
- ❖ pour le suivi des taux de CPK étant donné que d'une part tous les dosages n'étaient pas effectués dans le même laboratoire et que d'autre part les valeurs normales se situent toujours entre 2 extrêmes la méthode de calcul comparative a été la suivante :

$$\text{Taux de CPK (en fois la normale)} = \frac{\text{CPK sanguins dosés (UI/L)}}{(\text{Limite inférieure labo} + \text{Limite supérieure labo})/2}$$

4. Méthodes de pharmacovigilance :

Pour notre étude nous avons utilisé pour chaque cas deux scores d'imputabilité des médicaments :

a. La méthode utilisée en France dite de Bégaud

Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet du médicament face à un évènement clinique et/ou paraclinique déterminé et l'imputabilité extrinsèque seulement basée sur les connaissances bibliographiques (18).

L'imputabilité intrinsèque utilise 2 groupes de critères, chronologiques et sémiologiques pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un évènement clinique ou biologique chez un patient donné. Si plusieurs médicaments sont administrés chez un même patient, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés.

Les critères chronologiques pris en compte sont :

- ❖ Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable qui peut être qualifié de :
 - délai très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou dans la demi-heure suivant une ingestion par voie orale,
 - délai compatible : l'évènement survient après le début du traitement sans que le délai de survenue soit particulièrement évocateur,
 - délai incompatible : par exemple un cancer ou une cirrhose détectés quelques jours après la prise d'un médicament.

- ❖ L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement qui peut être qualifiée :
 - d'évolution suggestive : lorsqu'il y a régression de l'évènement à l'arrêt du traitement,
 - d'évolution non concluante : lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'évènement et l'arrêt du traitement,
 - d'évolution non suggestive en l'absence de régression d'un évènement de type réversible à l'arrêt du traitement.

❖ La table de décision des critères chronologiques permet également d'étudier les conséquences de la réadministration (R) du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire sous surveillance.

Elle peut être qualifiée de :

- positive (R+) lorsque la réadministration est suivie de récurrence,
- négative (R-) lorsqu'elle est non suivie de récurrence,
- non disponible ou non interprétable (R0).

L'analyse de ces 3 critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire C :

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

Les critères sémiologiques, quant à eux prennent en compte :

- ❖ les signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle du médicament) ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisant bien validés,
- ❖ la recherche des autres causes,
- ❖ des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle causal du médicament, type recherche d'anticorps antimédicament en cas d'anémie hémolytique.

L'association des critères sémiologiques définit le score sémiologique S :

S3 : sémiologie vraisemblable,

S2 : sémiologie plausible,

S1 : sémiologie douteuse.

L'éventualité d'une sémiologie S0 (par analogie avec la table des critères chronologiques) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode de détection.

L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque I :

I4 : imputabilité très vraisemblable

I3 : imputabilité vraisemblable

I2 : imputabilité plausible

I1 : imputabilité douteuse

I0 : imputabilité incompatible.

L'annexe 4 résume sous forme de tableaux le calcul de ce score.

b. Le score de Naranjo

Ou Naranjo ADR Probability Scale (19) (20).

Ce score pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable est basé sur un algorithme qui est joint en annexe 5.

En répondant aux 9 items de cet algorithme on obtient pour chaque patient un score de 0 à 12.

Les catégories de score se définissent comme suit :

0 : IMPROBABLE

1-4 : POSSIBLE

Il y a une causalité possible lorsqu'un évènement clinique survient dans un délai raisonnable après l'administration d'un médicament, mais pourrait être expliqué par une maladie concomitante ou par un autre médicament ou composé chimique. L'information sur l'arrêt du médicament peut être absente ou douteuse.

5-8 : PROBABLE

Il y a une causalité probable lorsqu'un évènement clinique survient dans un délai raisonnable après l'administration d'un médicament et n'est probablement pas dû à une maladie concomitante ni à un autre médicament ou composé chimique. Une réponse clinique plausible à l'arrêt du médicament, mais non à la reprise du traitement, doit être démontrée.

>9 : CERTAINE

Il y a une causalité certaine lorsqu'un évènement clinique (y compris un résultat anormal dans une analyse de laboratoire) survient suivant une relation chronologique plausible avec l'administration d'un médicament et ne peut être expliqué par une maladie concomitante ni par un autre médicament ou composé chimique. Une réponse clinique plausible (attendue) à l'arrêt du médicament doit être démontrée ainsi que, si possible, la réapparition de la réponse clinique lors de la reprise du traitement.

IV. RESULTATS

A. Tableau récapitulatif des résultats :

| | CAS 1 | | CAS 2 | | CAS 3 | | CAS 4 | | CAS 5 | | | CAS 6 | | CAS 7 | | CAS 8 | |
|-----------------------------|--|--|--------------------------------|--|---|--|----------------------------|--|-------------------------------------|--|--|--------------------------------|--|------------------|--|------------------------------------|--|
| AGE (ans) | 45 | | 40 | | 44 | | 76 | | 69 | | | 39 | | 32 | | 60 | |
| SEXE | Masculin | | Masculin | | Masculin | | Féminin | | Masculin | | | Masculin | | Masculin | | Masculin | |
| POIDS (kg) | 86 | | 105 | | 74 | | 55 | | 68 | | | 81 | | 87 | | 92 | |
| TAILLE (m) | 1,7 | | 1,79 | | 1,79 | | 1,64 | | 1,7 | | | 1,69 | | 1,82 | | 1,75 | |
| Indice Masse Corporelle | 30 | | 23 | | 20 | | 20 | | 24 | | | 28 | | 26 | | 30 | |
| Date 1ère consultation | 15/07/1999 | | 05/09/2002 | | 24/04/2002 | | 28/02/2001 | | 28/03/2002 | | | 01/03/2001 | | 23/10/2003 | | 09/08/2005 | |
| Adressé par | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | | | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | | Médecin Traitant | |
| Motif | CPK Augmentées | | CPK Augmentées Myalgies | | CPK Augmentées | | Inversion formule Sanguine | | CPK Augmentées Crampes nocturnes | | | CPK Augmentées Myalgies | | CPK Augmentées | | CPK Augmentées Myalgies | |
| Dernière consultation | 18/01/2001 | | 02/06/2003 | | 22/10/2003 | | 06/01/2005 | | 03/06/2004 | | | 01/04/2003 | | 10/03/2004 | | 01/08/2006 | |
| Durée de suivi (mois) | 18 | | 9 | | 18 | | 47 | | 27 | | | 25 | | 5 | | 12 | |
| Tabac | non | | 30 PA arrêt en 03/2002 | | arrêt en dec 2003 | | non | | non | | | non | | non | | arrêt en 1995 | |
| Alcool | non | | non | | non | | non | | occasionnel | | | occasionnel | | non | | non | |
| Sport | randonnée | | non | | non | | marche | | intensif | | | jardinage | | non | | marche ski | |
| Profession | employé chèques postaux | | non | | CES espaces verts | | retraite | | retraite usine | | | dessinateur industriel | | non | | coiffeur | |
| Drogues | non | | non | | non | | non | | non | | | non | | non | | non | |
| ATCD Familiaux | hypercholestérolémie familiale | | Accident Vasculaire Cérébral | | hypercholestérolémie familiale | | aucun | | aucun | | | hypercholestérolémie familiale | | aucun | | aucun | |
| ATCD Personnels Cardiaques | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | | aucun | | aucun | | aucun | |
| ATCD Personnels Cérébraux | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | | aucun | | aucun | | aucun | |
| ATCD Personnels Thyroïdiens | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | aucun | | | aucun | | aucun | | aucun | |
| Nom de statine | pravastatine | | cerivastatine | | atorvastatine | | cerivastatine | | pravastatine | | | atorvastatine | | cerivastatine | | atorvastatine | |
| Posologie | 1/J | | 1/J | | 2000 | | 2000 | | 0,5J | | | 1/J | | 1/J | | 1/J | |
| Début | 1996 | | 17/10/1998 | | 2000 | | 2000 | | dec 01 | | | nov-00 | | mars-03 | | 1997 | |
| Fin | 1998 | | 01/03/1999 | | 01/07/2002 | | sept-01 | | mai-02 | | | dec 2000 | | sept-03 | | nov-04 | |
| Durée | 36 mois | | 24 mois | | 12 mois | | 5 mois | | 14 mois | | | 2 mois | | 6 mois | | 84 mois | |
| Suivi CPK (xnorm) | 03/03/1999 15,1 | | 06/05/2002 5,9 | | sept-01 1,5 | | 28/02/2001 3,2 | | 01/02/2002 3,6 | | | 08/2/2000 3,4 | | 12/09/2003 3,4 | | 25/07/2005 8,4 | |
| | 19/04/1999 13,4 | | 10/08/2002 1,8 | | oct-01 1,4 | | 03/07/2002 4,9 | | 28/03/2002 4,9 | | | nov-00 3,9 | | 10/10/2003 2,9 | | 09/08/2005 8,6 | |
| | 07/06/1999 11,4 | | 05/09/2002 4,1 | | nov-01 1,3 | | 04/11/2002 4,0 | | 1/06/2002 1,8 | | | déc-00 7,1 | | 23/10/2003 5,1 | | 03/10/2005 2,8 | |
| | 08/07/1999 11,1 | | 24/05/2003 3,3 | | mars-02 2,1 | | 07/07/2004 3,6 | | 03/06/2004 7,0 | | | janv-01 7,6 | | 10/03/2004 3,9 | | | |
| | 17/11/1999 17,5 | | 24/06/2003 6,6 | | avr-02 5,9 | | janv-05 2,7 | | août-04 2,3 | | | févr-01 20,0 | | | | | |
| | 22/01/2000 10,1 | | | | juin-02 6,4 | | | | | | | mars-01 9,3 | | | | | |
| | 18/01/2001 9,8 | | | | août-03 4,5 | | | | | | | déc-02 16,5 | | | | | |
| | | | | | oct-03 4,6 | | | | | | | mars-03 8,2 | | | | | |
| | | | | | oct-04 1,5 | | | | | | | sept-03 5,5 | | | | | |
| | | | | | févr-05 NORMALE | | | | | | | janv-05 5,1 | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | nov-05 3,0 | | | | | |
| Myoglobine (ng/mL) | 101(N 1-80) | | 56,9 (<70) | | 58,9 (0-70) | | Inversion formule Sanguine | | 55,6 (0-70) | | | 135 (0-70) | | 78 | | 138 (N<40) | |
| Numération Formule Sanguine | normale | | normale | | normale | | normale | | normale | | | normale | | normale | | normale | |
| Hormones Thyroïdiennes | normales | | normales | | normales | | normales | | normales | | | normales | | normales | | normales | |
| Vitesse de sédimentation | normale | | normale | | normale | | normale | | normale | | | normale | | normale | | normale | |
| Protéine C réactive | <5 | | <5 | | <5 | | <5 | | <5 | | | <5 | | <5 | | <5 | |
| Cholestérol Total (g/L) | 3,16 | | 2,66 | | 2,64 | | 46 / 10 | | <5 | | | 2,2 | | 2,46 | | 2,2 | |
| Triglycérides (g/L) | 1,72 | | 3,04 | | 1,11 | | normale | | normale | | | 1,97 | | 1,41 | | 1,41 | |
| Anticorps antinucléaires | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | | négatif | | négatif | | négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | | négatif | | négatif | | négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | négatif | | | négatif | | négatif | | négatif | |
| Electromyogramme | Compatible avec myopathie médicamenteuse | | Processus myogène actif | | Non fait | | Non fait | | Non fait | | | Atteinte Myogène | | Non fait | | Normale | |
| Epreuve Effort | non fait | | non fait | | Normal | | Non fait | | Non fait | | | Myopathie mitochondriale ? | | Normale | | Normal | |
| Biopsie Musculaire | Compatible avec myopathie médicamenteuse | | Muscle histologiquement normal | | Peut s'intégrer dans contexte toxique médicamenteux | | Non fait | | Dans les limites de la normale | | | Normale | | Non fait | | Atteinte mitochondriale a minima ? | |

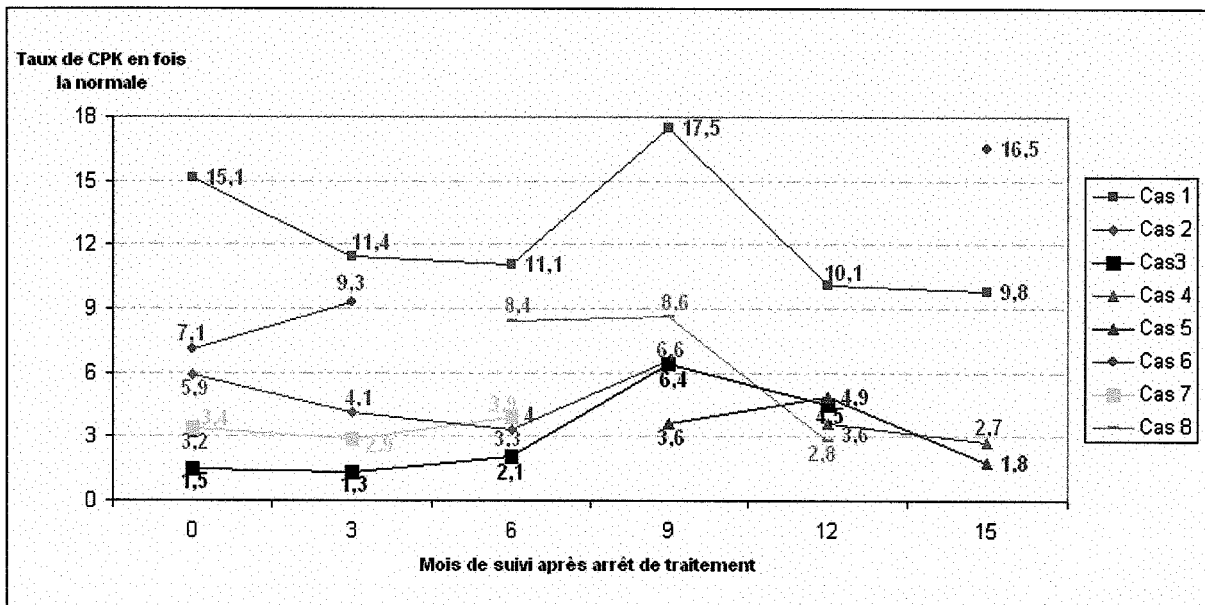
En annexe 6 sont joints les résultats par patients sous forme de tableaux individuels. En annexe 7 sont joints 4 photographies de biopsies musculaires réalisées chez les patients 1, 3 et 6.

B. Exploitation des résultats :

Sur les 8 cas, 7 hommes et 1 femme :

- la moyenne d'âge est de 50,6 ans (de 76 ans à 32 ans),
- tous les patients sont adressés initialement par leurs médecins traitants, 3 pour une augmentation isolée des CPK, 4 pour une augmentation des CPK associée à des myalgies et 1 pour des myalgies seules, tous dans un contexte de prise antérieure de statines,
- durée moyenne de prise des statines : 22,8 mois soit 1an et 10 mois (extrêmes 7 ans pour le cas 8 et 2 mois pour cas 6),
- durée moyenne d'arrêt des statines avant première consultation : 4,6 mois (10 mois pour cas 1 et pas d'arrêt pour cas 8),
- durée moyenne de suivi clinique des patients 20,1 mois (3 ans et 11 mois pour le cas 4 et 5 mois pour cas 7),
- durée moyenne de suivi biologique des patients après arrêt de la statine : 27,6 mois (de 59 mois pour le cas 6 à 6 mois pour le cas 7).

C. Graphique



Evolution par cas du taux de CPK après l'arrêt du traitement par statines.

D. Imputabilité des statines et scores de pharmacovigilance

Nous avons calculé pour chaque cas et selon les méthodes de Naranjo et Bégaud décrites précédemment les scores de pharmacovigilance :

| | CAS 1 | CAS 2 | CAS 3 | CAS 4 | CAS 5 | CAS 6 | CAS 7 | CAS 8 |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| SCORE DE NARANJO | 5 | 4 | 5 | 2 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| SCORE DE BÉGAUD | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 11 |

Donc sur nos 8 cas :

- ❖ d'après le score de Naranjo :
 - 2 cas d'imputabilité probable (cas 1-3)
 - 6 cas d'imputabilité possible (cas 2-4-5-6-7-8)

- ❖ d'après le score de Bégaud :
 - 5 cas d'imputabilité vraisemblable (cas 1-2-3-5-6)
 - 3 cas d'imputabilité douteuse (cas 4-7-8)

V. DISCUSSION

A. Originalité et limites de l'étude

1. Originalité

L'originalité de notre étude est d'avoir observé et suivi des élévations persistantes des CPK après l'arrêt d'un traitement par une statine. En effet de nombreuses études rapportent des cas d'augmentation du taux de CPK sous statines. Il est classiquement décrit une régression de cette augmentation à l'arrêt du traitement.

Cependant le suivi de nos 8 patients suggère la possibilité d'une persistance de cette augmentation à distance de l'arrêt du traitement par une statine, ce qui peut poser des difficultés pour la prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies.

2. Limites de l'étude

Notre étude porte sur 8 cas de patients adressés pour une cytolyse prolongée à distance de l'arrêt d'un traitement par statine cependant pour aucun des patients nous ne connaissons la valeur des CPK avant la prise du médicament .

En effet les recommandations ne préconisent pas un dosage de CPK avant tout traitement par statine, donc nos patients ont certes une cytolyse prolongée mais on ne peut imputer formellement ce phénomène aux statines sans valeur de référence avant la thérapeutique.

Par ailleurs pour certains patients (4,5 et 8) le recueil des données ne permet pas de connaître le type d'hypercholestérolémie ni le degré d'hypertriglycémie. Ceci ne paraît pas très limitant par rapport au sujet mais constitue un manque d'informations quand à l'indication du traitement.

En ce qui concerne le suivi du taux de CPK après arrêt du traitement par statine en lui même il est très variable d'un sujet à l'autre avec une durée moyenne de suivi biologique des patients de 27,3 mois allant de 59 mois pour le cas 6 à 6 mois pour le cas 7 ce qui nous conduit pour le graphique des données à harmoniser les points pour grouper les résultats.

De même, comme notre étude est rétrospective il n'y a pas de périodicité fixe dans le suivi. L'idéal aurait été d'avoir des valeurs de CPK pour chaque patient à des intervalles de temps réguliers après arrêt de la statine.

De plus sur les 8 patients, 1 seulement a une valeur de CPK normalisée (cas 3) en contre-partie 3 patients (cas 1,5 et 7) n'ont plus eu de suivi alors que les taux de CPK étaient encore anormalement élevés.

L'absence de ces données limite les conclusions de notre étude, ne permettant pas d'observer un temps moyen de régularisation des CPK après arrêt du traitement.

3. Les difficultés de calcul des scores de pharmacovigilance :

Les 2 scores de pharmacovigilance incluent dans leurs calculs :

- ❖ la notion de récurrence de l'évènement à la réintroduction du traitement.
Dans notre étude 4 patients (1-2-5-8) ont eu une réintroduction d'une statine non seulement différente mais malheureusement pour ces cas aucune valeur des CPK ni avant l'introduction de la première statine, ni entre les différents traitements n'est connue.
- ❖ l'absence de standardisation des investigations avec notamment l'absence de biopsie musculaire systématique limite parfois la réponse à l'item
« Examen spécifique fiable » (Bégaud) ou « la recherche d'autre cause qui pourrait expliquer l'augmentation des CPK » (Naranjo) :
2 de nos 8 patients n'ont pas eu de biopsie musculaire (cas 4 et 7) alors que les 6 autres se sont vus réaliser une biopsie musculaire.
Parmi les 6 biopsies 2 seraient compatibles avec une myopathie médicamenteuse, 3 sont normales et 1 évoque la possibilité d'une atteinte mitochondriale a minima.

4. Atteintes musculaires aiguës sévères sous statines

On retrouve dans la littérature de nombreux articles sur les atteintes musculaires sévères sous statines surtout suite à l'affaire du retrait de la cérivastatine en 2001 :

- ❖ une étude de Andrzejak M. et al. (21) établit un récapitulatif comparatif des notifications en France d'atteintes musculaires sévères sous statines depuis leur date de commercialisation jusqu'au 28 février 2002.

| | Nombre d'observations retenues | Nombre d'insuffisances rénales contemporaines de l'atteinte musculaire | Recours à l'épuration extrarénale | décès |
|---------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|-------|
| Cérvastatine | 69 | 12 | 7 | 1 |
| Simvastatine | 86 | 12 | 6 | 3 |
| Pravastatine | 36 | 9 | 2 | 2 |
| Atorvastatine | 24 | 9 | 3 | 5 |
| Fluvastatine | 9 | 0 | 0 | 0 |

Cette analyse permet de rappeler que le risque de toxicité musculaire existe avec toutes les statines.

- ❖ Une étude de 2005 de David D. Walters et al. (22) montre également l'effet délétère de l'atorvastatine à haute dose et le risque accru de rhabdomyolyse grave avec l'utilisation de statines à hautes doses.
- ❖ Plusieurs cas de rhabdomyolyses sévères sous statines ont été décrits. Pour en citer quelques uns: le cas d'une patiente de 80 ans (23) décédée de rhabdomyolyse sévère suite à un traitement par 40 mg de simvastatine; J.Sochman et al. (24) relatent le cas d'une femme de 59 ans ayant présenté une rhabdomyolyse sévère suite à un traitement de quelques jours par simvastatine en relais de la pravastatine qu'elle prenait depuis 4 ans; ou encore le cas d'un homme de 82 ans (25) pris en charge pour une rhabdomyolyse après 1 mois de traitement par simvastatine avec guérison après prise en charge médicale et arrêt du traitement.

Ainsi dans la littérature on retrouve de nombreuses références quant à l'imputabilité des statines dans des cas de rhabdomyolyses sévères notamment avec l'utilisation de hautes doses du médicament.

Ceci a alors entraîné des mises au point sur l'emploi des statines notamment à des doses plus faibles mais aucune recommandation quant au suivi des CPK sous traitement par statines.

B. Les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 :

Devant toute la polémique et s'appuyant sur toutes ces études et constats l'AFSSAPS publie en juin 2002 une mise au point sur les risques musculaires des statines (8) dans laquelle elle rappelle :

- ❖ qu'un traitement par statine doit être initié à la plus faible dose disponible puis progressivement croissante jusqu'à l'obtention de la dose validée dans les essais de prévention (20 à 40mg pour la simvastatine et 40mg pour la pravastatine),
- ❖ qu'un dosage des CPK devra être effectué avant traitement dans les situations à risque (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibraté ou une statine, l'abus d'alcool; âge supérieur à 70 ans) mais ne recommande pas le dosage initial systématique des CPK,
- ❖ que tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement devra faire pratiquer un dosage systématique des CPK mais aucun intérêt de la surveillance systématique,
- ❖ qu'en principe les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif du traitement par statines.

On souligne donc qu'il n'est pas recommandé de suivi particulier des CPK sous statines ni de dosage pré thérapeutique en dehors des situations à risque.

C. La controverse : les données de méta analyse

Récemment en décembre 2006 Kashani et al. (29) publient un article déconcertant sur les risques associés à un traitement par statines.

Ils s'appuient sur une vue d'ensemble d'essais randomisés étudiant les risques musculaires, rénaux et hépatiques associés à un traitement par statines.

Se servant de la base de données MEDLINE de 1966 à décembre 2005 ils s'appuient sur 35 études publiées en anglais (74 102 patients) dont les critères d'inclusion sont :

- ❖ études en double aveugle statine versus placebo,
- ❖ exclusion des études sur la cerivastatine,
- ❖ études incluant plus de 100 cas,
- ❖ patients de 18 ans et plus.

Ainsi, 35 études sont retenues (atorvastatine 5, fluvastatine 4, lovastatine 9, pravastatine 8, rosuvastatine 4, simvastatine 7).

Ils concluent alors :

- ❖ en ce qui concerne les myalgies, qu'ils définissent comme toute douleur ou symptôme du muscle squelettique avec ou sans variation des CPK, qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes placebo et les groupes traités par statines,
- ❖ pour le taux de CPK il y a une grande disparité dans les comparaisons de suivi, certaines études retenues définissant l'augmentation à 3 fois la limite supérieure normale, d'autres 4 fois, d'autres 5 fois Mais ils concluent quand même à l'absence de différence significative entre les groupes placebo et les groupes traités,
- ❖ enfin en ce qui concerne la rhabdomyolyse (CPK >10 fois la valeur supérieure de la normale) le risque relatif étant de 1.09 ils concluent également à l'absence de différence significative.

Cet article basé sur 35 études et 74 102 patients conclut alors en disant que le traitement par statines (sauf cerivastatine) est associé à un faible risque de myalgies, de cytolyse et de rhabdomyolyse.

De tels résultats paraissent tout à fait surprenants à la lumière des cas de myotoxicité aigue sous statine largement décrits dans la littérature (cf. supra). On peut alors imaginer que dans cette étude il existe des biais de rapports, des biais de publication des essais randomisés inclus, ou des biais de sélection (inclusion de patients à faible risque musculaire dans les études) ce qui expliquerait les conclusions inhabituelles de ce rapport.

De même Pasternak et al. (30) publient en 2002 un article sur le bon usage des statines. Ils concluent que certes plusieurs effets secondaires ont été observés dans les essais cliniques mais qu'ils sont très faibles, compte tenu de la grande population de patients traités par les statines. De plus, ils insistent sur le fait que la prescription de statines chez des patients à risque explique les cas d'effets délétères notamment dans les études cliniques et cas déjà observés.
Et leur liste de facteurs aggravants :

- ❖ âge supérieur a 80 ans,
- ❖ maladies multisystémiques (insuffisance rénale chronique, diabète),
- ❖ polymédications,
- ❖ périodes périopératoires,
- ❖ association à certains médicaments ou certaines consommations :

fibrates, acide nicotinique, cyclosporine, antifongiques azolés, itraconazole et kétoconazole, macrolides, érythromycine et clarithromycine, nefazodone, vérapamil, amiodarone, abus d'alcool, une grande quantité de jus de pamplemousse.

D. La myotoxicité chronique des statines :

Deux grands ensembles d'hypothèses émanent de la littérature :

1. Myopathie toxique médicamenteuse

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer la toxicité musculaire des statines :

- ❖ Diminution de synthèse du cholestérol rôle direct des statines en tant qu'inhibiteurs de l'HMGcoA reductase :

Le cholestérol joue un rôle important dans la composition de la membrane cellulaire. La diminution de cholestérol membranaire serait due à un déséquilibre entre les lipides plasmatiques, la diminution du cholestérol plasmatique et une forte diminution du cholestérol intracellulaire (31).

Cette déplétion intracellulaire de cholestérol semble être considérée comme responsable des altérations des propriétés électriques de la membrane aboutissant à une augmentation de calcium intracellulaire (32). Cette augmentation de calcium intracellulaire est responsable de la genèse d'un stimuli entraînant une myotonie électrique qui favorise une surcontraction de la fibre puis la rupture contractile et la mort de la fibre musculaire (33).

- ❖ Diminution de synthèse du mévalonate :

Les statines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase entraînent une accumulation de l'HMG-CoA avec épuisement du mévalonate. Ce dernier étant un composant essentiel de certains constituants de la cellule musculaire striée (sarcolemme, mitochondries, co-enzyme Q10).

Ainsi la diminution du mévalonate entraîne une réduction de la production de sélénoprotéines, protéines du réticulum endoplasmique jouant un rôle important dans la myogenèse et la myorégénération (34).

- ❖ Diminution de synthèse de l'ubiquinone :

Une autre grande hypothèse serait la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale par l'intermédiaire du coenzyme Q10 ou ubiquinone qui joue un rôle important dans cette chaîne : c'est un cofacteur essentiel au transport d'électrons dans la chaîne respiratoire pour générer des molécules d'ATP nécessaires au fonctionnement cellulaire

(35). Or le coenzyme Q10 et le cholestérol partagent la même voie de synthèse, une diminution du cholestérol par les statines provoque également une diminution de production de synthèse de l'ubiquinone.

❖ Diminution de synthèse du farnesyl et geranylgeranyl :

Substrats essentiels à la prénylation des SmallG- binding - protéines, ce sont des protéines jouant un rôle dans la maintenance, la croissance et l'apoptose cellulaire.

Les statines entraîneraient une diminution de la concentration membranaire en certaines de ces protéines jouant un rôle dans l'apoptose cellulaire (36).

Cependant les cas rapportés de polymyosites, dermatomyosites et autres maladies autoimmunes (37) conforteraient l'idée d'une participation d'un mécanisme immunologique à la toxicité des statines.

2. Myopathies par atteinte immunologique

Quelques études relatent l'implication des statines dans la survenue de polymyosites ou dermatomyosites. Les myosites et polymyosites induites par les statines sont cependant exceptionnelles et une dizaine de cas sont rapportés dans la littérature. Parmi eux :

- ❖ une étude française de 2003 (26) se base sur 5 patientes ayant développé une polymyosite iatrogène (déficit musculaire rhizomélique + myolyse biologique + biopsie musculaire contributive dans 4/5 cas) suite à un traitement par statine. Dans cette étude chez 2 patientes l'arrêt du traitement hypolipémiant a permis à lui seul une diminution à la fois des myalgies et de la cytolyse biologique. L'étude souligne que l'apparition d'une symptomatologie musculaire chez un patient sous traitement hypolipémiant peut être inaugurale d'une authentique polymyosite induite ou précipitée par le médicament et doit inciter à la réalisation d'un dosage des anticorps antinucléaires en cas d'apparition d'une symptomatologie déficitaire ou d'une rhabdomyolyse.
- ❖ l'équipe de médecine interne du CH de Poissy-Saint – Germain (27) publie le cas d'une patiente traitée par pravastatine depuis 2 ans et présentant une dermatomyosite induite avec cytolyse importante et clinique typique ; l'arrêt du traitement par statines a conduit à la normalisation des CPK en trois mois, un bref traitement par dermocorticoïdes et par antipaludéens de synthèse ayant été administré.

- ❖ Vasconcelos O. et al. (28) publient le cas d'une dermatomyosite induite par la simvastatine chez un homme de 68 ans après un mois de traitement. Les CPK étaient à 2354 UI /L, l'EMG retrouvait des éléments en faveur d'une myopathie nécrosante et l'histologie au niveau de la peau concluait à une périvasculite chronique du type dermatomyosite ; l'évolution n'est pas favorable 6 mois après l'arrêt du traitement et a nécessité un traitement par corticothérapie IV puis per os.

À la lumière de ces études il reste difficile de déterminer si les statines initient le mécanisme dysimmunitaire responsable de la survenue de ce type de pathologie ou si l'hypolipémiant sert de révélateur à une pathologie musculaire antérieurement latente. En tous cas parmi ces précédents cas les examens complémentaires ont permis de mettre en évidence une polymyosite et ont été contributifs pour poser un diagnostic.

De nouvelles hypothèses sont alors étudiées :

- ❖ Réactions immunitaires et lymphocytes T :
 - ✓ Des études épidémiologiques réalisées sur des transplantés cardiaques (40) ont mis en évidence une diminution de l'incidence des rejets de greffon chez les patients traités par une statine.
 - ✓ Des réactions immunitaires sont fortement suspectées dans la pathogenèse des polymyosites induites par les statines faisant appel à une réaction humorale mais également à une activation du complément (39).
 - ✓ Des récepteurs spécifiques aux statines ont récemment été découverts sur les lymphocytes T (38) : les statines seraient des immunomodulateurs des lymphocytes T favorisant la réactivité de cellules B produisant des antigènes particuliers.
 - ✓ Par ailleurs, les statines ont été supposées être des facteurs favorisant de certaines maladies autoimmunes comme la sclérose en plaques (44,45) du fait de leurs effets sur la modification de la différenciation des cellules T0 en T1 et T2, hypothèse non confirmée.
 - ✓ Weitz-Schmidt et al. (41) ont évoqué l'effet immunosuppresseur de la simvastatine, montrant que le médicament se liait à LFA-1 entraînant une diminution des lymphocytes à ICAM-1 et une stimulation de cellules T altérées.
 - ✓ Dans une étude in vivo Fehr et al. (43) ont découvert que l'atorvastatine diminuait le nombre de récepteurs HLA-DR et CD38 sur les cellules périphériques T, alors que la simvastatine les augmentait.
 - ✓

Bien que ces études se concentrent principalement sur l'effet immunosuppresseur des statines, il est clair qu'elles ont également d'autres actions modulatrices sur le système immunitaire, particulièrement sur l'activation des cellules T.

Il est légitime par conséquent de considérer que chez certains patients, les statines peuvent démasquer une maladie auto-immune préexistante et même l'initier, en perturbant l'interaction entre les cellules B et les cellules T ou l'équilibre entre les différents sous-ensembles de cellules T .

❖ la cellule endothéliale pour cible :

- ✓ Des études réalisées par Kwak et al. (42) ont montré que l'atorvastatine et la simvastatine étaient des répresseurs de l'interféron γ induit par l'expression de Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2 (CMH-2) à la surface des cellules endothéliales.
- ✓ L'équipe australienne de Needham M. et al. (46) a tout récemment publié un article impliquant les récepteurs Complexe Majeur d'Histocompatibilité -1 (CMH-1) des fibres musculaires. Leur étude s'appuie sur 8 patients ayant développé une myopathie sous statines persistante à l'arrêt du traitement. Les biopsies musculaires alors réalisées ont conclu à la présence de marqueurs CMH-1 sur les sarcolemmes des fibres musculaires non nécrotiques de tous les cas. Ces marqueurs ne sont normalement pas retrouvés sur les sarcolemmes des fibres musculaires et leur présence serait marqueur d'activation endoplasmique. Ils émettent alors l'hypothèse d'un stress oxydatif du réticulum endoplasmique des fibres musculaires induit par les statines via la déplétion des métabolites intermédiaires comme l'ubiquinone (importante pour la protection contre le stress oxydatif) et les sélénoprotéines. Les statines pourraient également jouer un rôle direct sur le stress oxydatif du réticulum endoplasmique via la déplétion en HydroxyMéthylGlutamyl-CoA qui réside dans la membrane du réticulum endoplasmique et de ce fait perturbant l'homéostasie de ce dernier. Les cellules se protègent elles-mêmes du stress oxydatif du réticulum endoplasmique en initiant une variété de réponses incluant l'augmentation du nombre de récepteurs CMH-1 à leurs surfaces, et la libération de médiateurs de l'inflammation comme les chémokines et les cytokines : ces phénomènes entraîneraient une stimulation du complexe CMH-1/CD8 et une réponse immunitaire autoentretenu et conduisant à une mort cellulaire : tout ceci expliquerait la persistance des symptômes malgré l'arrêt du traitement .

❖ L'hypothèse d'un impact musculaire proprement dit :

Draeger et al. (48) ont démontré que des patients non seulement asymptomatiques mais en plus ne présentant pas d'augmentation pathologique du taux de CPK et traités par statine, avaient des anomalies morphologiques du système fibrillaire.

Leur étude s'appuie sur les biopsies musculaires de 22 patients, 14 sous HMG - CoA reductase et 8 non traitées, patients tous asymptomatiques et ne présentant pas de cytolysse musculaire. Chaque échantillon fait alors l'objet d'analyses morphologique, lipidique et ARN.

Ils constatent alors que 10 patients sur 14 traités et 1 patient sur 8 non traités présentent des anomalies du système tubulaire T et du système fibrillaire du sarcolemme sans atteinte du réticulum sarcoplasmique.

Et ces anomalies sont reproduites par extraction du cholestérol membranaire in vitro.

Ainsi la persistance de cytolysse biologique avec ou sans symptomatologie clinique malgré l'arrêt du traitement sans notion de polymyosite ni dermatomyosites a rarement été étudiée.

L'équipe de pharmacovigilance de Bordeaux (47) a déjà soulevé le problème en 2005 en publiant une étude sur 27 cas de patients suivis au long cours à distance d'un effet indésirable musculaire sous statine. Parmi ces cas 9 avaient une augmentation des CPK sous statines et parmi eux seulement 5 se sont normalisés à distance avec un suivi moyen de 1 an 1/2.

CONCLUSION

Les statines sont de puissants hypocholestérolémiants largement prescrits à travers le monde dont les bénéfices dans la prévention cardiovasculaire ont de nombreuses fois été démontrés.

Suite au retrait de la cérvastatine au cours de l'été 2001, les effets indésirables musculaires de ces inhibiteurs de l'HMGCoA-reductase ont fait l'objet de recommandations par l'AFSSAPS en 2002.

On retiendra alors qu'il n'est pas recommandé de surveiller l'évolution des CPK avant, pendant, ni après le traitement de façon systématique. De plus, si l'on constate une cytolyse musculaire sous traitement, avec ou sans symptomatologie, un arrêt de la statine permet une normalisation du taux.

Cependant dans notre étude portant sur 8 cas, on suggère que l'on peut avoir une prolongation d'augmentation des CPK malgré l'arrêt du traitement par statine.

Dans la littérature, on retrouve de rares publications évoquant cette persistance.

Par contre, plusieurs équipes médicales se sont intéressées à la toxicité musculaire des statines.

Certains évoquent une toxicité musculaire plutôt directe médicamenteuse, d'autres envisagent un mécanisme immunologique induit par les statines.

Dans notre étude et compte tenu des résultats biologiques et anatomopathologiques de nos 8 cas, on suggère plutôt une toxicité directe médicamenteuse des statines.

Cependant le suivi non standardisé de nos patients paraît limitant.

Il serait intéressant d'étudier une population plus importante avec notamment valeur pré-thérapeutique du taux de CPK, suivi régulier et biopsie musculaire systématique.

Toujours est-il que l'originalité de notre étude (49) soulève le problème d'une probable toxicité musculaire directe des statines, mécanisme très peu décrit du fait d'un suivi biologique des CPK sous statine non systématique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nalbone G, Bernot D, Peiretti F, Alessi MC, Juhan-Vague I.
Les statines en thérapeutique cardiovasculaire.
Med Sci 2002; 18: 1257-65.
2. Stein EA, Lane M, Laskarzewski PP.
Comparison of statins in hypertriglyceridemia.
Am J Cardiol 1998; 81(4A): 66B-9B.
3. Spieker L, Sudano I, Hurlimann D, Lerch P, Lang M, Binggeli C, Corti R,
Ruschitska F, Luscher T, Noll G.
High density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic
men.
Circulation 2002; 105: 1399-402.
4. VIDAL®2007
Le Dictionnaire Vidal édit. Paris.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown
L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.
The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in
patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events
Trial Investigators (CARE).
N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)
Study Group.
Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with
coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels .
N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone
SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH.
Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2
diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS):
multicentre randomised placebo-controlled trial.
Lancet 2004; 364: 685-96.
8. Recommandations AFSSaPS.
Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.
mars 2005.
9. Mise au point AFSSaPS
Mise au point sur les risques musculaires des statines
4 juin 2002.
10. Castaigne A, Pouchain D.
Statines: utilité et bon usage.
Rev Prat 2005; 19: 559-70.

11. Owens T, M.D
CPK isoenzymes.
MedlinePlus Medical Encyclopedia. <http://medline plus.gov/>.
12. Kamoun P.
Créatine kinase sérique.
Guide des examens de laboratoire. 4eme édition 2002: 1372-3.
13. Lott JA, Abbott LB.
Creatine Kinase Isoenzymes.
Clin Lab Med 1986; 6: 547-76.
14. Zenone T.
Interprétation d'une élévation de la créatine phosphokinase et de la lactate déshydrogénase.
Diagnostiques difficiles en médecine interne. 2^{ème} ed. Maloine ; 1999 : 169-184.
15. Jerry R, Mendell J.
Démarche clinique devant une affection musculaire.
Principe de médecine interne. 15^{ème} ed Flammarion ; 1998; 381: 2520-40.
16. Neurologues du groupe Pitié-Salpêtrière.
Neuropathologie DCEM2-DCEM3. 28 juin 2000.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/pathoneuro/index.html>
17. Valentin J.
Le scandale de la cérvastatine de Bayer: les médicaments anti-cholestérol et la politique de santé publique.
Pratiques –Les cahiers de la médecine utopique 2003; n°21.
Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France.
Thérapie 1985; 40: 111-5.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts A, Janecek B, Domecq C, Greenblatt DJ.
A method for estimating the probability of adverse drug reactions.
Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
19. Holloway K, Green T.
Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques.
Guide pratique 2005: 56-77
20. Andrejak M, Gras V, Caron J.
Atteintes musculaires sévères sous statines: bilan des cas notifiés en France jusqu'à fin février 2002 et données concernant les risques liés a la cerivastatine.
Therapie 2005; 60: 299-304.
21. Waters DD.
Safety of high dose atorvastatin therapy.
Am J Cardiol. 2005; 96: 69F-75F.

22. Eriksson M, Angelin B, Sjöberg S.
Risk for fatal statin-induced rhabdomyolysis as a consequence of misinterpretation of 'evidence-based medicine'.
J Intern Med 2005; 257: 313-4.
23. Sochman J, Podzimkova M.
Not all statins are alike: induced rhabdomyolysis on changing from one statin to another one.
Int J Cardiol 2005; 99: 145-6.
24. Ho M, Baker J, Miller A.
Simvastatin-induced rhabdomyolysis.
Am J Emerg Med 2004; 22: 234-5.
25. Fauchais A, Iba Ba B, Maurage P, Kyndt X, Bataille D, Hachulla E, Parent D, Queyrel V, Lambert M, Michon-Pasturel U, Hatron PY, Vanhille P, Dewulder B.
Polymyosites induites ou associées aux traitements hypolipémiants ?
A propos de cinq cas.
Rev Med Interne 2004 ; 25: 294-8.
26. Zuech P, Pauwels C, Duthoit C, Mery L, Somogyi A, Louboutin A, Veyssier-Belot C.
Dermatomyosite induite par la pravastatine.
Rev Med Interne 2005; 26: 897-902.
27. Vasconcelos O, Campbell W.
Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake.
Muscle Nerve 2004; 30: 803-7.
28. Kashani A, Phillips C, Foody J, Wang Y, Mangalmurti S, Ko D, Krumholz H.
Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trials.
Circulation 2006; 114: 2788-97.
29. Pasternak R, Smith S, Bairey-Mertz C, Grundy S, Cleeman J, Lenfant C.
American College of Cardiology: American Heart Association: National Heart Lung and Blood Institute.
ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins.
Circulation 2002; 106: 1024-8.
30. Hodel C.
Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs.
Toxicol Lett 2002; 128: 159-68.
31. Yokoyama K, Ishibashi T, Ohkawara H, Kimura J, Matsuoka I, Sakamoto T, Nagata K, Sugimoto K, Sakurada S, Maruyama Y.

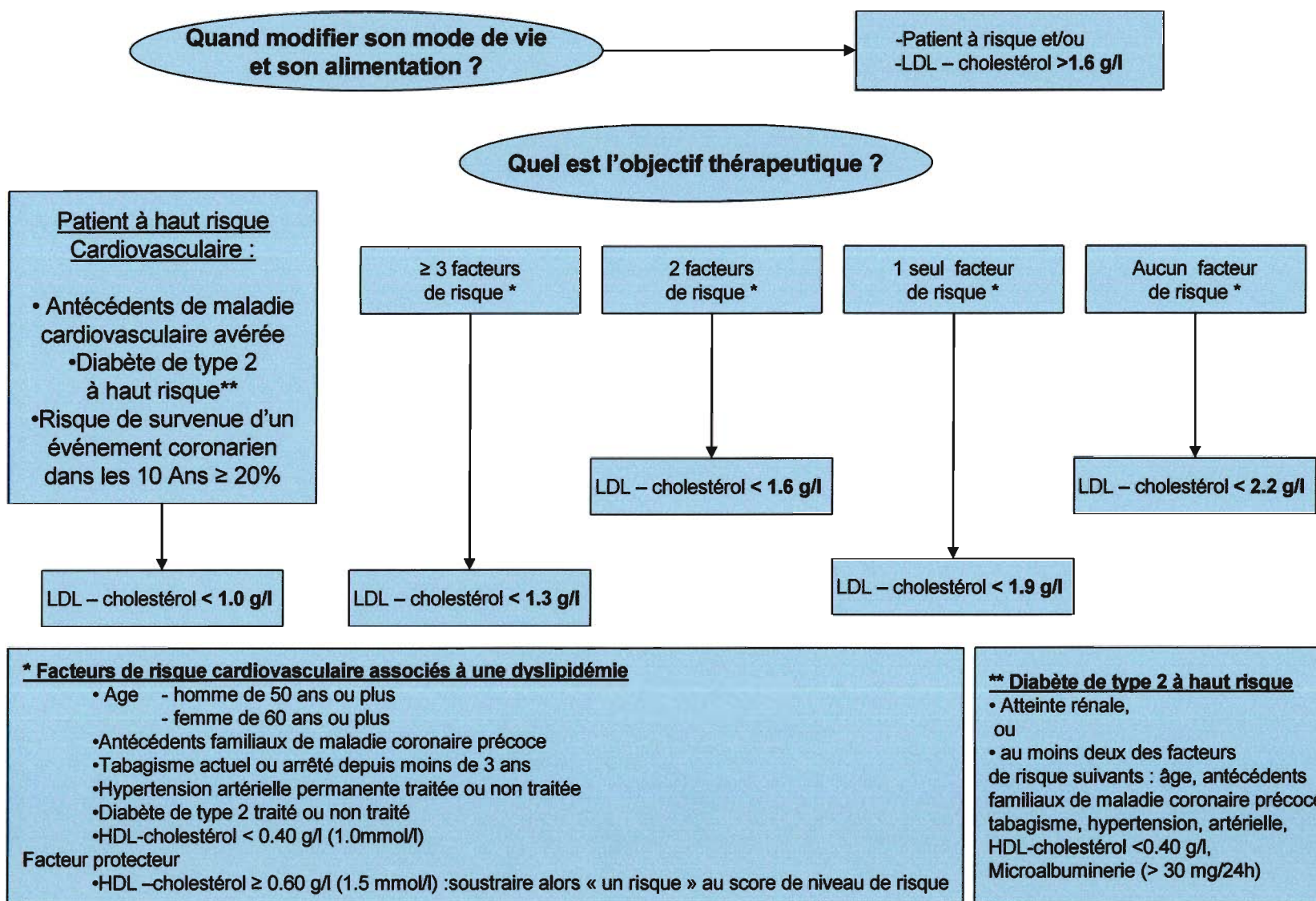
HMG CoA reductase inhibitors suppress intracellular calcium mobilization and membrane current induced by lysophosphatidylcholine in endothelial cells.
Circulation 2002; 105: 962-7.

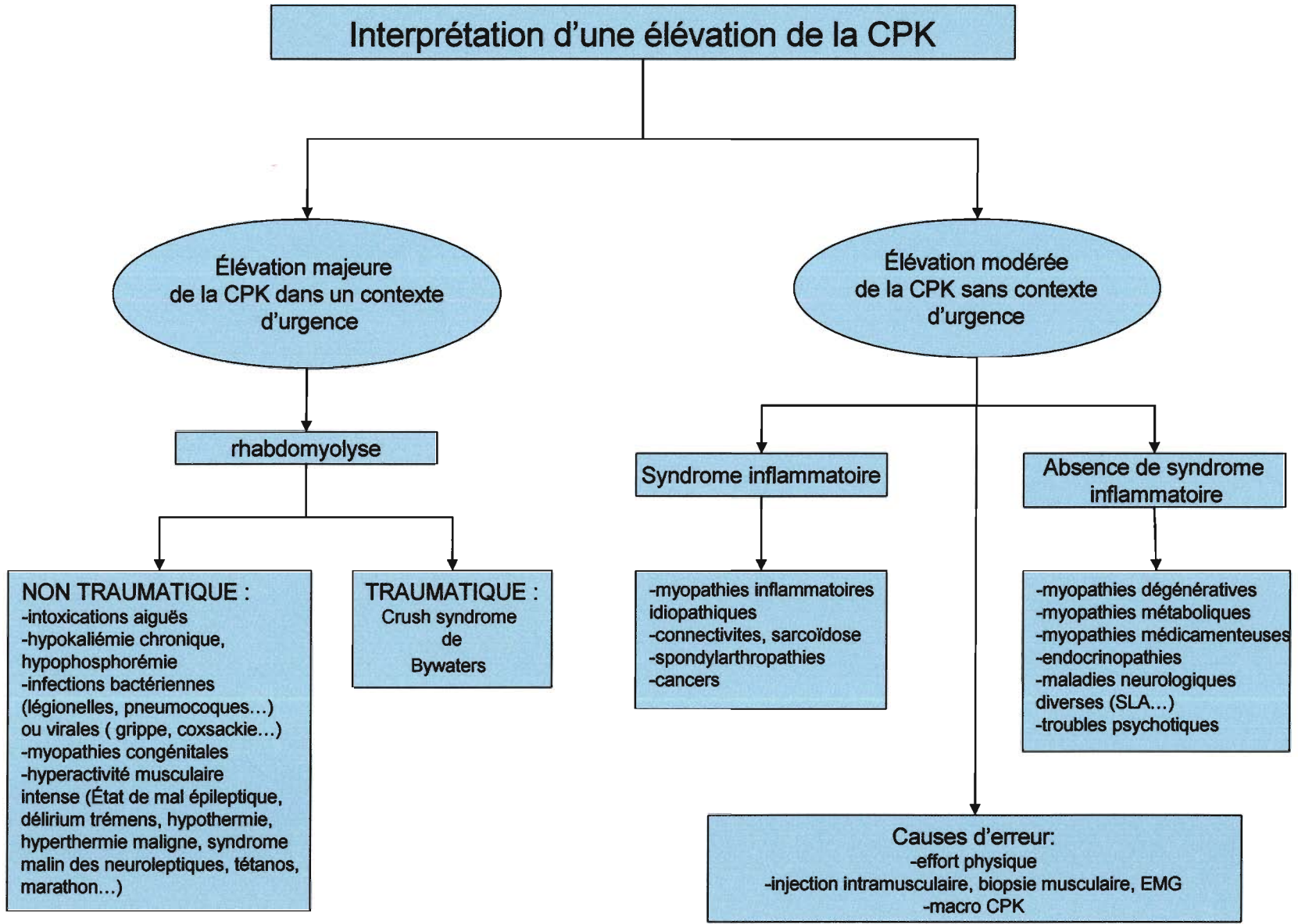
32. Gambelli S, Dotti MT, Malandrini A, Mondelli M, Stromillo ML, Gaudio C, Federico A.
Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy
J Submicrosc Cytol Pathol 2004; 36: 85-9.
33. Baker SK.
Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity.
Muscle Nerve 2005; 31: 572-80.
34. Ernster L, Dallner G.
Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function.
Biochim Biophys Acta 1995; 1271: 195-204.
35. Matzno S, Yasuda S, Juman S, Yamamoto Y, Nagareya-Ishida N, Tazuya-Murayama K, Nakabayashi T, Matsuyama K.
Statin-induced apoptosis linked with membrane farnesylated Ras small G protein depletion, rather than geranylated Rho protein.
J Pharm Pharmacol 2005; 57: 1475-84.
36. Noel B.
Autoimmune disease and other potential side-effects of statins.
Lancet 2004; 363: 2000.
37. Noel B.
Regarding the mechanism of statin-induced myopathy.
Am Heart J 2005; 149: E3.
38. Rudski L, Rabinovitch MA, Danoff D.
Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature.
Medicine 1998; 77: 378-83.
39. Kobashigawa JA.
Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation.
Semin Vasc Med 2004; 4: 401-6.
40. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V.
Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site.
Nat Med 2001; 7: 687-92.
41. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F.
Statins as a newly recognized type of immunomodulator.
Nat Med 2000; 6: 1399-402.
42. Fehr T, Kahlert C, Fierz W, Joller-Jemelka H, Riesen W, Rickli H, Wuthrich RP, Ammann P.

Statin-induced immunomodulatory effects on human T cells in vivo.
Atherosclerosis 2004; 175: 83-90.

43. Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I.
Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy.
J Immunol 2004; 172: 1273-86.
44. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, Bravo M, Mitchell DJ, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS.
The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease.
Nature 2002; 420: 78-84.
45. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia F.
Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy.
Neuromuscul Disord 2007; 17: 194-200.
46. Dousseau Bazignan A, Daveluy A, Suchocki S, Ricard C, Miremont-Salame G, Moore N, Haramburu F.
Effets indésirables musculaires des statines: suivi des patients au long cours.
9eme Congrès de la SFP, 26eme journée de pharmacovigilance, Bordeaux 2005.
47. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, Savolainen H, Allemann C, Babychuk EB.
Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia.
J Pathol 2006; 210: 94-102.
48. Wahl D, Petitpain N, Frederic M, Bour S, Kaminsky P, Trechot P.
Myopathy associated with statin therapy.
Neuromuscul Disord 2007; 17: 661-2

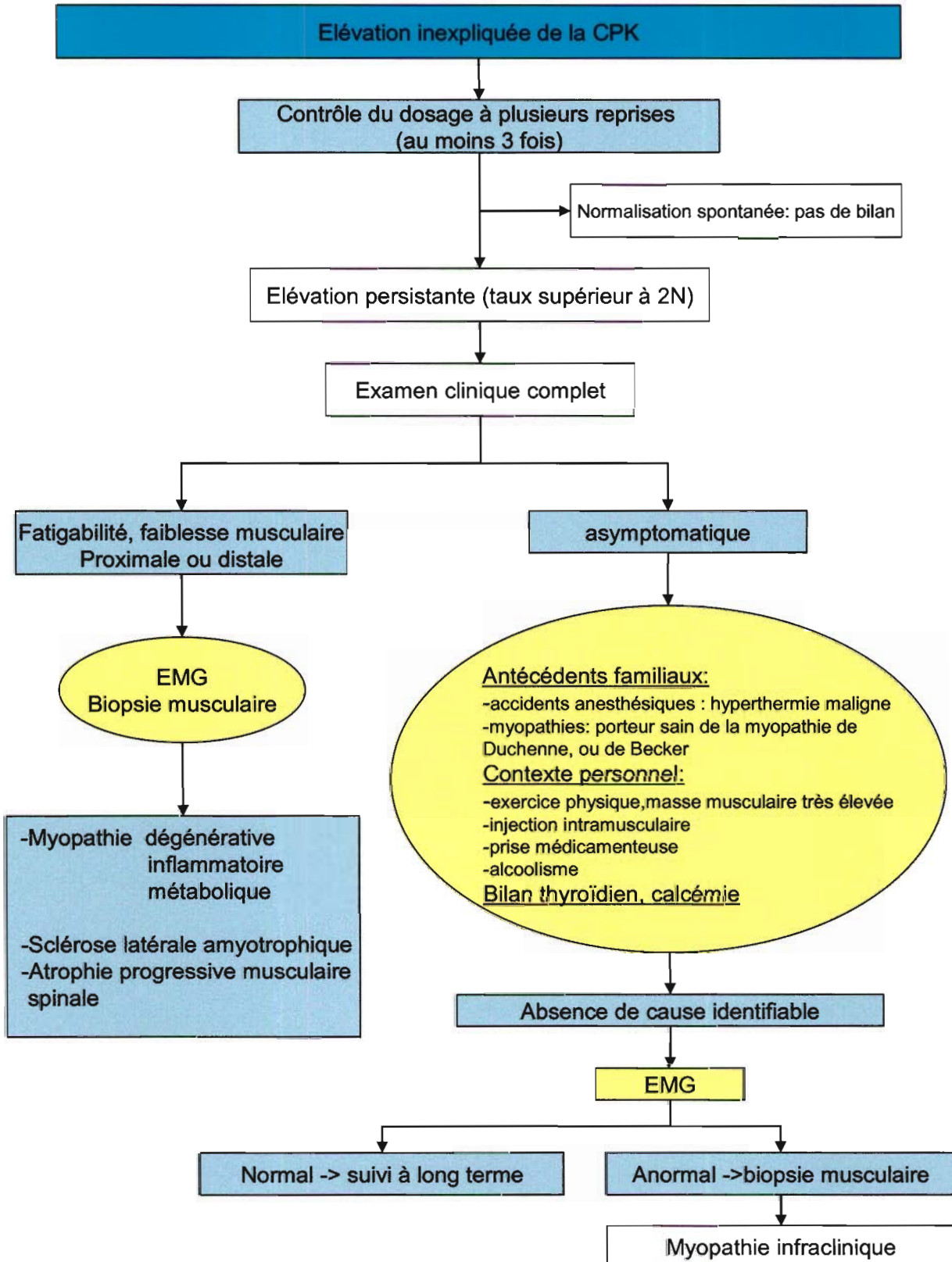
ANNEXES





ANNEXE 3

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE



ANNEXE 4

CALCUL DU SCORE DE BEGAUD

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

| Administration du médicament* | Apparition de l'évènement | | | | | | |
|---|--|-------|-------|------------------|-------|-------|--------------------|
| | Délai très suggestif | | | Délai compatible | | | Délai incompatible |
| Arrêt du médicament ** | Réadministration du médicament *** (R) | | | | | | |
| | R (+) | R (0) | R (-) | R (+) | R (0) | R (-) | |
| Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt.** | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 |
| Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté) | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 |
| Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament). | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 |

Tableau II : score sémiologique

| <i>Sémiologie (clinique et paraclinique)</i> | <i>Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)</i> | | | <i>Autres éventualités sémiologiques</i> | | |
|--|--|----------|----------|--|----------|----------|
| Autre explication non médicamenteuse | Examen complémentaire spécifique fiable (L) | | | | | |
| | L (+) | L (0) | L (-) | L (+) | L (0) | L (-) |
| Absence (après bilan approprié) Possible (non recherchée ou présente) | S3 S3 | S3 S2 | S1 S1 | S3 S3 | S2 S1 | S1 S1 |

Tableau III : score d'imputabilité intrinsèque

| | Sémiologie | | |
|-------------|------------|----|----|
| Chronologie | S1 | S2 | S3 |
| C0 | I0 | I0 | I0 |
| C1 | I1 | I1 | I2 |
| C2 | I1 | I2 | I3 |
| C3 | I3 | I3 | I4 |

ANNEXE 5

CALCUL DU SCORE DE NARANJO

| QUESTION | OUI | NON | NE SAIT PAS |
|---|------------|------------|--------------------|
| Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction ? | + 1 | 0 | 0 |
| L'évènement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté? | +2 | -1 | 0 |
| L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique? | + 1 | 0 | 0 |
| La réaction est elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré? | +2 | -1 | 0 |
| Ya-t-il d'autres causes (autres que les médicaments) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction? | -1 | +2 | 0 |
| Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique? | + 1 | 0 | 0 |
| La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée? | + 1 | 0 | 0 |
| Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition? | + 1 | 0 | 0 |
| L'évènement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives? | + 1 | 0 | 0 |
| Score total | | | |

Les catégories de score total se définissent comme suit.

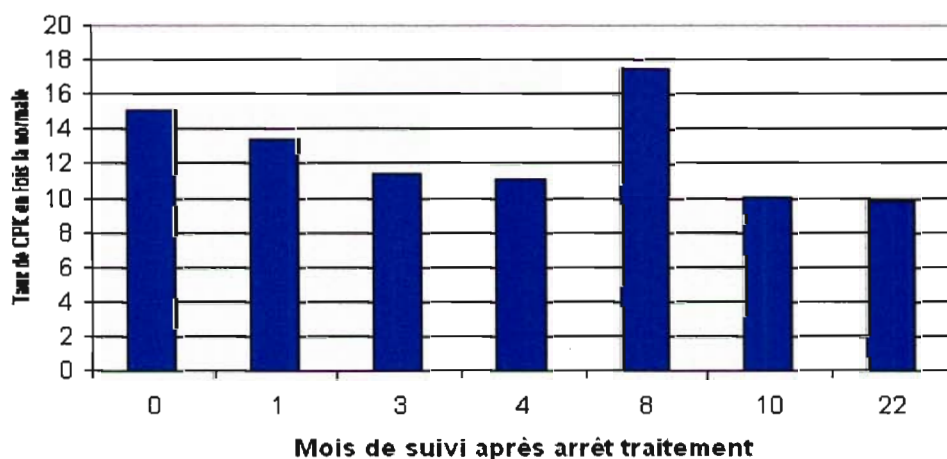
Réaction :

- Certaine > 9
- Probable 5 – 8
- Possible 1 – 4
- Improbable 0

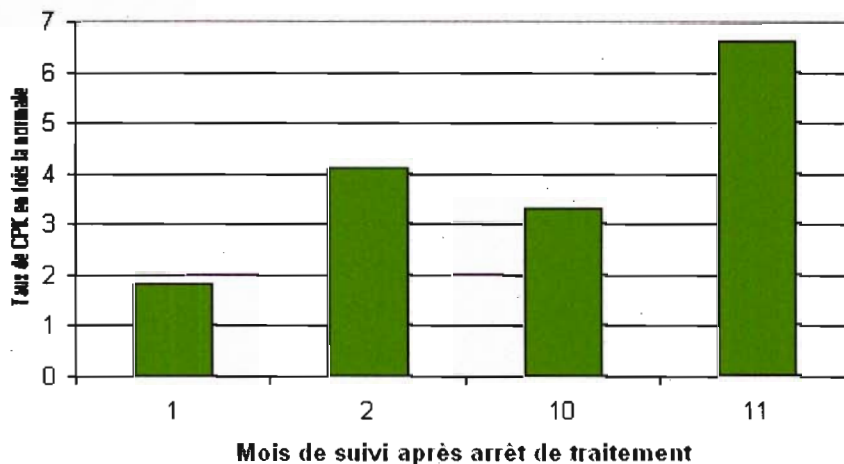
ANNEXE 6

RESULTATS PAR PATIENTS SOUS FORME DE TABLEAUX INDIVIDUELS

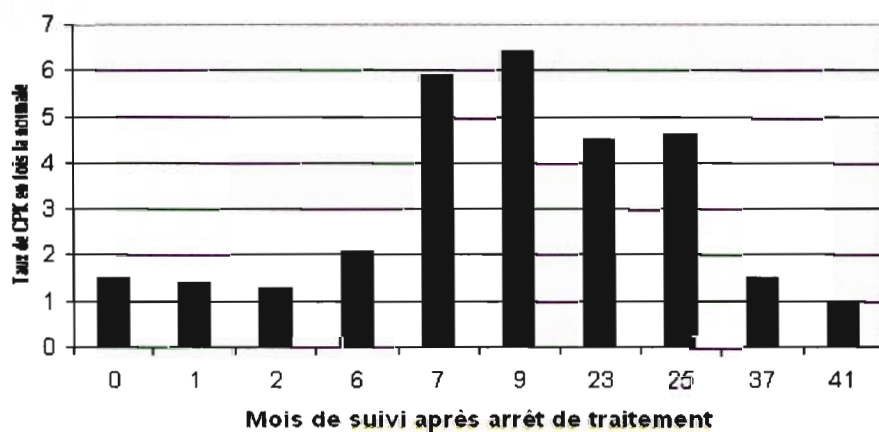
| | | CAS 1 | |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------|
| Age | année | 45 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 86 | |
| Taille | m | 1,7 | |
| Indice Masse Corporelle | | 30 | |
| Date première consultation | | 15/07/1999 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés | |
| Dernière consultation | | 18/01/2001 | |
| Durée de suivi | mois | 18 | |
| Tabac | | Non | |
| Alcool | | Non | |
| Sport | | Randonnée | |
| Profession | | Employé chèques postaux | |
| Drogues | | Non | |
| Antécédents Familiaux | | Hypercholesterolemie familiale | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | pravastatine | cerivastatine |
| Début de prise | | 1996 | 17/10/1998 |
| Fin de prise | | 1998 | 01/03/1999 |
| Durée de prise | mois | 36 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 03/03/1999 | 15,1 |
| | | 19/04/1999 | 13,4 |
| | | 07/06/1999 | 11,4 |
| | | 08/07/1999 | 11,1 |
| | | 17/11/1999 | 17,5 |
| | | 22/01/2000 | 10,1 |
| | | 18/01/2001 | 9,8 |
| Myoglobine | ng/ml | 101 (N 1-80) | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | |
| Protéine C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholestérol Total | g/l | 3,16 | |
| Triglycérides | g/l | 1,72 | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Compatible avec myopathie | |
| Epreuve d'effort | | Non fait | |
| Biopsie Musculaire | | Compatible avec myopathie | |



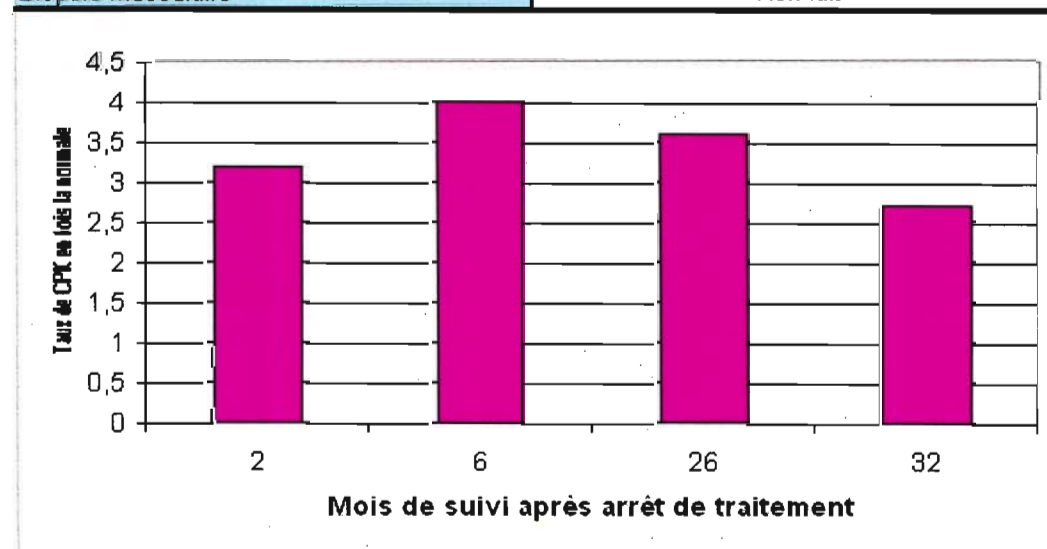
| | | CAS 2 | |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------|
| Age | année | 40 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 105 | |
| Taille | m | Non connu | |
| Indice Masse Corporelle | | Non connu | |
| Date première consultation | | 05/09/2002 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés Myalgies | |
| Dernière consultation | | 02/06/2003 | |
| Durée de suivi | mois | 9 | |
| Tabac | | 30 Paquets années arrêt en 03/2002 | |
| Alcool | | Non connu | |
| Sport | | Non connu | |
| Profession | | Non connu | |
| Drogues | | Non connu | |
| Antécédents Familiaux | | AVC | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | cerivastatine | atorvastatine |
| Début de prise | | 2000 | |
| Fin de prise | | | 01/07/2002 |
| Durée de prise | mois | 24 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 06/05/2002 | 5,9 |
| | | 10/08/2002 | 1,8 |
| | | 05/09/2002 | 4,1 |
| | | 24/05/2003 | 3,3 |
| | | 24/06/2003 | 6,6 |
| Myoglobine | ng/ml | 56,9 (<70) | |
| Numération Formule Sanguine | | Non fait | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Non fait | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Non fait | |
| Protéine C réactive | mg/l | Non fait | |
| Cholesterol Total | g/l | 2,66 | |
| Triglycérides | g/l | 3,04 | |
| Anticorps antinucléaires | | Non fait | |
| Anticorps antimitochondrie | | Non fait | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Non fait | |
| Electromyogramme | | Processus myogène actif | |
| Epreuve d'effort | | Non fait | |
| Biopsie Musculaire | | Muscle histologiquement normal | |



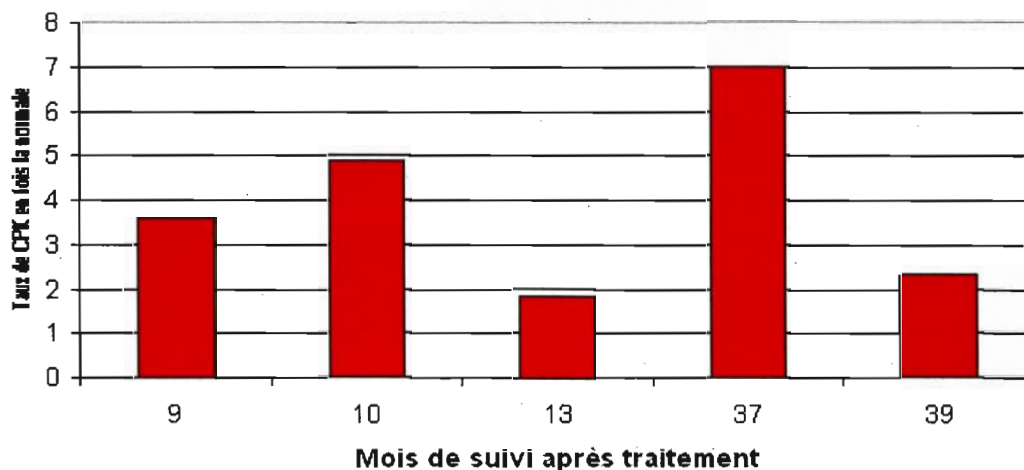
| | | CAS 3 | |
|------------------------------------|-----------------|---|---------|
| Age | année | 44 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 74 | |
| Taille | m | 1,79 | |
| Indice Masse Corporelle | | 23 | |
| Date première consultation | | 24/04/2002 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés | |
| Dernière consultation | | 22/10/2003 | |
| Durée de suivi | mois | 18 | |
| Tabac | | Arrêt en déc 2003 | |
| Alcool | | Non | |
| Sport | | Non | |
| Profession | | CES espaces verts | |
| Drogues | | Non connu | |
| Antécédents Familiaux | | Hypercholestérolémie familiale | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | cerivastatine | |
| Début de prise | | 2000 | |
| Fin de prise | | sept-01 | |
| Durée de prise | mois | 12 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | sept-01 | 1,5 |
| | | oct-01 | 1,4 |
| | | nov-01 | 1,3 |
| | | mars-02 | 2,1 |
| | | avr-02 | 5,9 |
| | | juin-02 | 6,4 |
| | | août-03 | 4,5 |
| | | oct-03 | 4,6 |
| | | oct-04 | 1,5 |
| | | févr-05 | NORMALE |
| Myoglobine | ng/ml | 58,9 (0-70) | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | |
| Protéine C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholestérol Total | g/l | 2,64 | |
| Triglycérides | g/l | 1,11 | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Non fait | |
| Epreuve d'effort | | Normale | |
| Biopsie Musculaire | | Peut s'intégrer dans contexte toxique médicamenteux | |



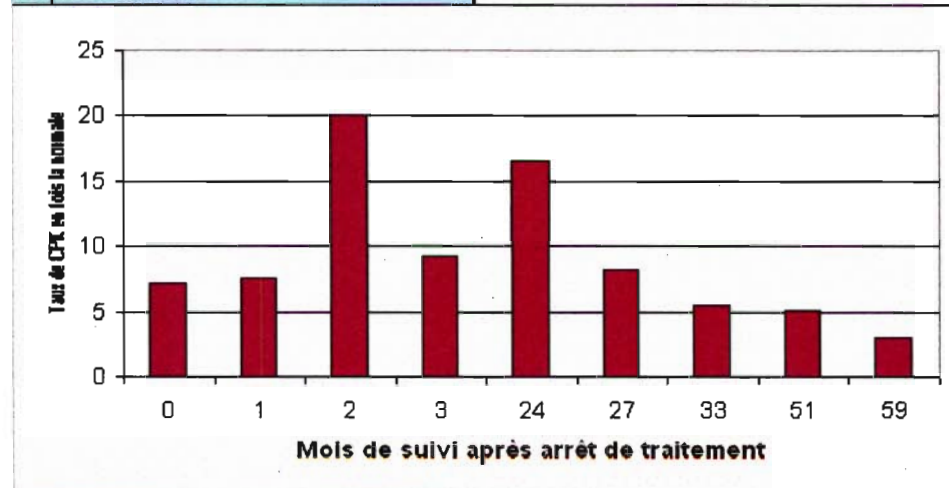
| | | CAS 4 | |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----|
| Age | année | 76 | |
| Sexe | | Féminin | |
| Poids | kg | 55 | |
| Taille | m | 1,64 | |
| Indice Masse Corporelle | | 20 | |
| Date première consultation | | 28/02/2001 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | Inversion formule Sanguine | |
| Dernière consultation | | 06/01/2005 | |
| Durée de suivi | mois | 47 | |
| Tabac | | Non | |
| Alcool | | Non | |
| Sport | | Marche | |
| Profession | | Retraite | |
| Drogues | | Non | |
| Antécédents Familiaux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | pravastatine | |
| Début de prise | | dec 01 | |
| Fin de prise | | mai-02 | |
| Durée de prise | mois | 5 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 28/02/2001 | 3,2 |
| | | 04/11/2002 | 4,0 |
| | | 07/07/2004 | 3,6 |
| | | janv-05 | 2,7 |
| Myoglobine | ng/ml | Non fait | |
| Numération Formule Sanguine | | Inversion formule Sanguine | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | 46 | |
| Proteïne C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholesterol Total | g/l | Non connu | |
| Triglycérides | g/l | Non connu | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Non fait | |
| Epreuve d'effort | | Non fait | |
| Biopsie Musculaire | | Non fait | |



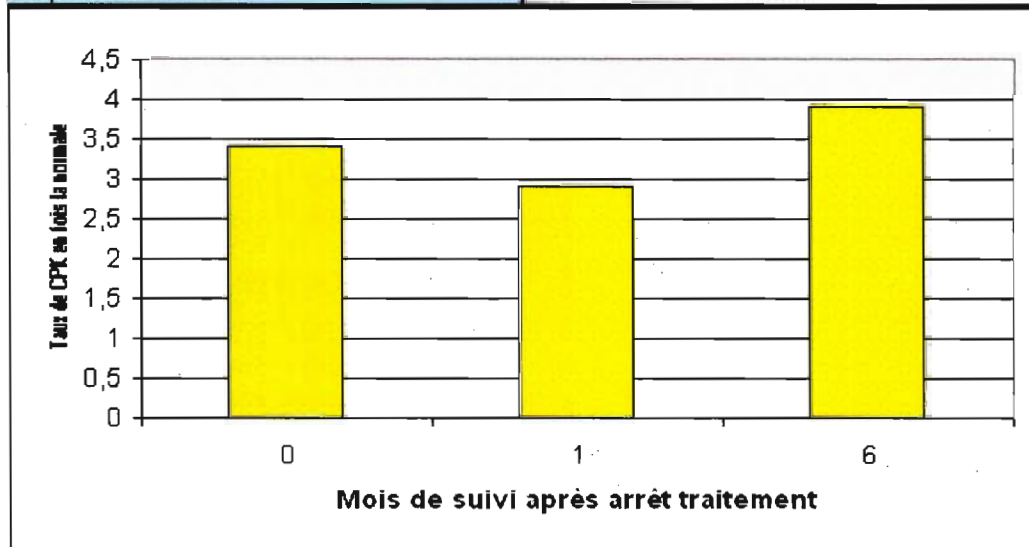
| | | CAS 5 | | |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| Age | année | 69 | | |
| Sexe | | Masculin | | |
| Poids | kg | 68 | | |
| Taille | m | 1,7 | | |
| Indice Masse Corporelle | | 24 | | |
| Date première consultation | | 28/03/2002 | | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | | |
| Motif | | CPK Augmentés Crampes nocturnes | | |
| Dernière consultation | | 03/06/2004 | | |
| Durée de suivi | mois | 27 | | |
| Tabac | | Non | | |
| Alcool | | Occasionnel | | |
| Sport | | Jardinage | | |
| Profession | | Retraite Usine | | |
| Drogues | | Non | | |
| Antécédents Familiaux | | Aucun | | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | | |
| Type de statine | | Atorvastatine | Cerivastatine | Atorvastatine |
| Début de prise | | février-00 | juin-00 | novembre-00 |
| Fin de prise | | mai-00 | octobre-00 | mai-01 |
| Durée de prise | mois | 14 | | |
| Suivi CPK | fois la normale | 01/02/2002 | 3,6 | |
| | | 28/03/2002 | 4,9 | |
| | | 01/06/2002 | 1,8 | |
| | | 03/06/2004 | 7,0 | |
| | | août-04 | 2,3 | |
| Myoglobine | ng/ml | 55,6 (0-70) | | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | | |
| Protéine C réactive | mg/l | <5 | | |
| Cholestérol Total | g/l | Non Connu | | |
| Triglycérides | g/l | Non Connu | | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | | |
| Anticorps antimitocondrie | | Négatif | | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | | |
| Electromyogramme | | Non fait | | |
| Epreuve d'effort | | Non fait | | |
| Biopsie Musculaire | | Dans les limites de la normale | | |



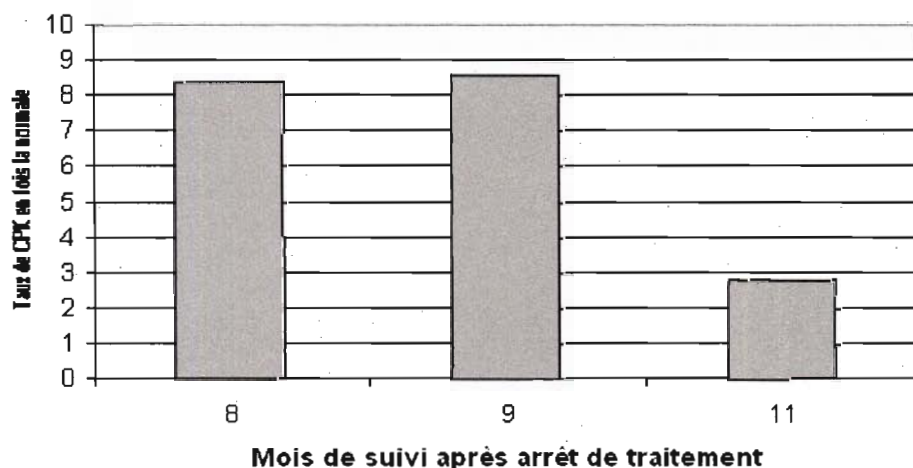
| | | CAS 6 | |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------------|------|
| Age | année | 39 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 81 | |
| Taille | m | 1,69 | |
| Indice Masse Corporelle | | 28 | |
| Date première consultation | | 01/03/2001 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés Myalgies | |
| Dernière consultation | | 01/04/2003 | |
| Durée de suivi | mois | 25 | |
| Tabac | | Non | |
| Alcool | | Occasionnel | |
| Sport | | Intensif | |
| Profession | | Dessinateur industriel | |
| Drogues | | Non | |
| Antécédents Familiaux | | Hypercholestérolémie familiale | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | atorvastatine | |
| Début de prise | | nov-00 | |
| Fin de prise | | dec 2000 | |
| Durée de prise | mois | 2 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 08//2000 | |
| | | | 3,9 |
| | | | 7,1 |
| | | | 7,6 |
| | | | 20,0 |
| | | | 9,3 |
| | | | 16,5 |
| | | | 8,2 |
| | | | 5,5 |
| | | | 5,1 |
| | | | 3,0 |
| Myoglobine | ng/ml | 135 (0-70) | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | |
| Proteine C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholesterol Total | g/l | 2,2 | |
| Triglycérides | g/l | 1,97 | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Atteinte Myogène | |
| Epreuve d'effort | | Myopathie mitochondriale ? | |
| Biopsie Musculaire | | Normale | |



| | | CAS 7 | |
|------------------------------------|-----------------|------------------|-----|
| Age | année | 32 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 87 | |
| Taille | m | 1,82 | |
| Indice Masse Corporelle | | 26 | |
| Date première consultation | | 23/10/2003 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés | |
| Dernière consultation | | 10/03/2004 | |
| Durée de suivi | mois | 5 | |
| Tabac | | Non connu | |
| Alcool | | Non connu | |
| Sport | | Non | |
| Profession | | Non connu | |
| Drogues | | Non connu | |
| Antécédents Familiaux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | pravastatine | |
| Début de prise | | mars-03 | |
| Fin de prise | | sept-03 | |
| Durée de prise | mois | 6 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 12/09/2003 | 3,4 |
| | | 10/10/2003 | 2,9 |
| | | 23/10/2003 | 5,1 |
| | | 10/03/2004 | 3,9 |
| Myoglobine | ng/ml | 78 | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | |
| Protéine C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholesterol Total | g/l | 2,46 | |
| Triglycérides | g/l | 1,41 | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Non fait | |
| Epreuve d'effort | | Normale | |
| Biopsie Musculaire | | Non fait | |

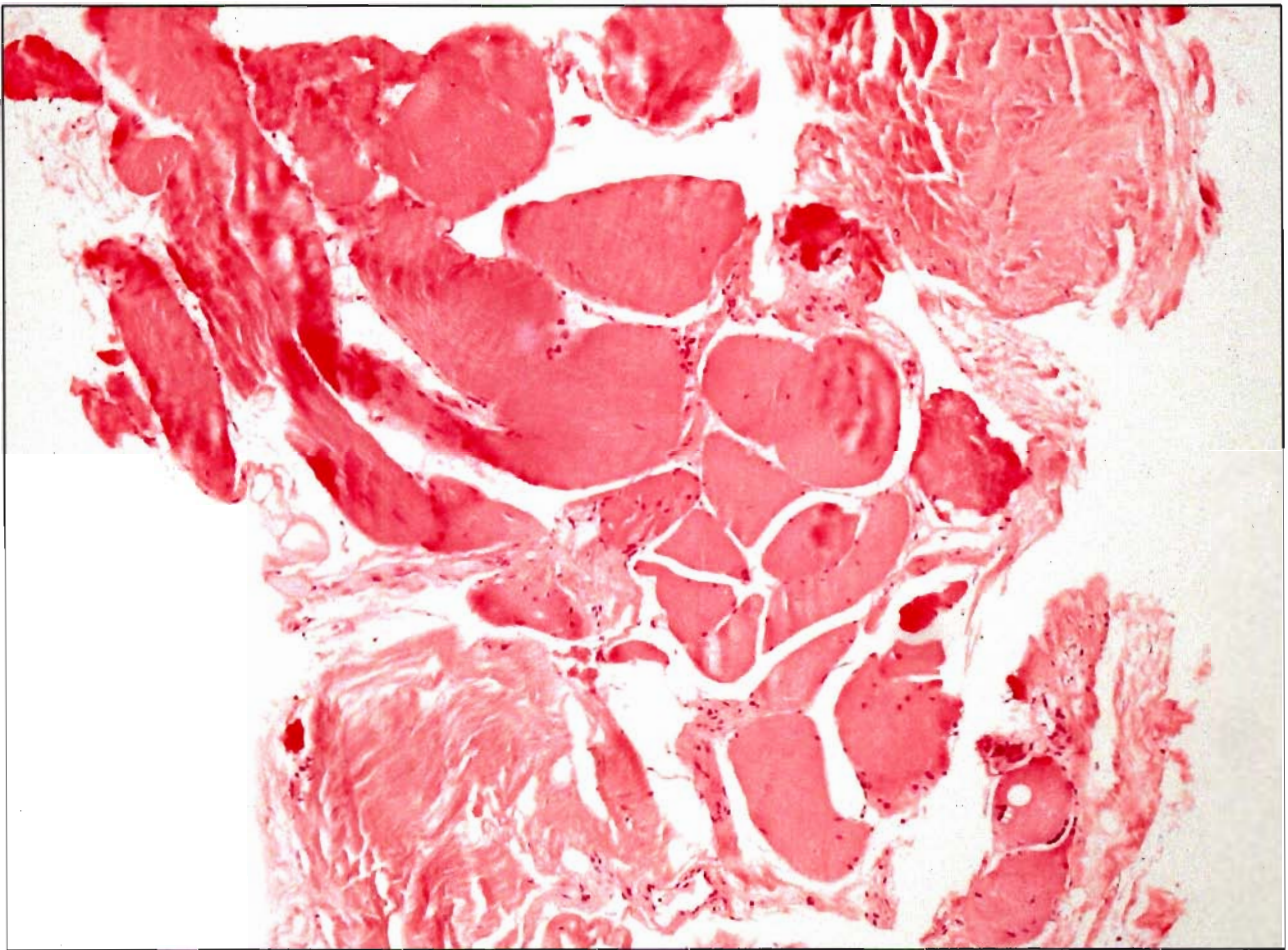


| | | CAS 8 | |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------|
| Age | année | 60 | |
| Sexe | | Masculin | |
| Poids | kg | 92 | |
| Taille | m | 1,75 | |
| Indice Masse Corporelle | | 30 | |
| Date première consultation | | 09/08/2005 | |
| Adressé par | | Médecin Traitant | |
| Motif | | CPK Augmentés Myalgies | |
| Dernière consultation | | 01/08/2006 | |
| Durée de suivi | mois | 12 | |
| Tabac | | arrêt en 1995 | |
| Alcool | | Non connu | |
| Sport | | Marche, ski | |
| Profession | | Coiffeur | |
| Drogues | | Non | |
| Antécédents Familiaux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cardiaques | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Cérébraux | | Aucun | |
| Antécédents Personnels Thyroïdiens | | Aucun | |
| Type de statine | | simvastatine | rosuvastatine |
| Début de prise | | 1997 | nov-04 |
| Fin de prise | | nov-04 | qqs jours |
| Durée de prise | mois | 84 mois | |
| Suivi CPK | fois la normale | 25/07/2005 | 8,4 |
| | | 09/08/2005 | 8,6 |
| | | 22/08/2005 | |
| | | 03/10/2005 | 2,8 |
| Myoglobine | ng/ml | 138 (N<40) | |
| Numération Formule Sanguine | | Normale | |
| Thyréostimuline Humaine | mUI/l | Normale | |
| Vitesse de sédimentation | mm | Normale | |
| Protéine C réactive | mg/l | <5 | |
| Cholesterol Total | g/l | Non connu | |
| Triglycérides | g/l | Non connu | |
| Anticorps antinucléaires | | Négatif | |
| Anticorps antimitochondrie | | Négatif | |
| Anticorps antimuscle lisse | | Négatif | |
| Electromyogramme | | Normale | |
| Epreuve d'effort | | Normale | |
| Biopsie Musculaire | | Atteinte mitochondriale à minima ? | |

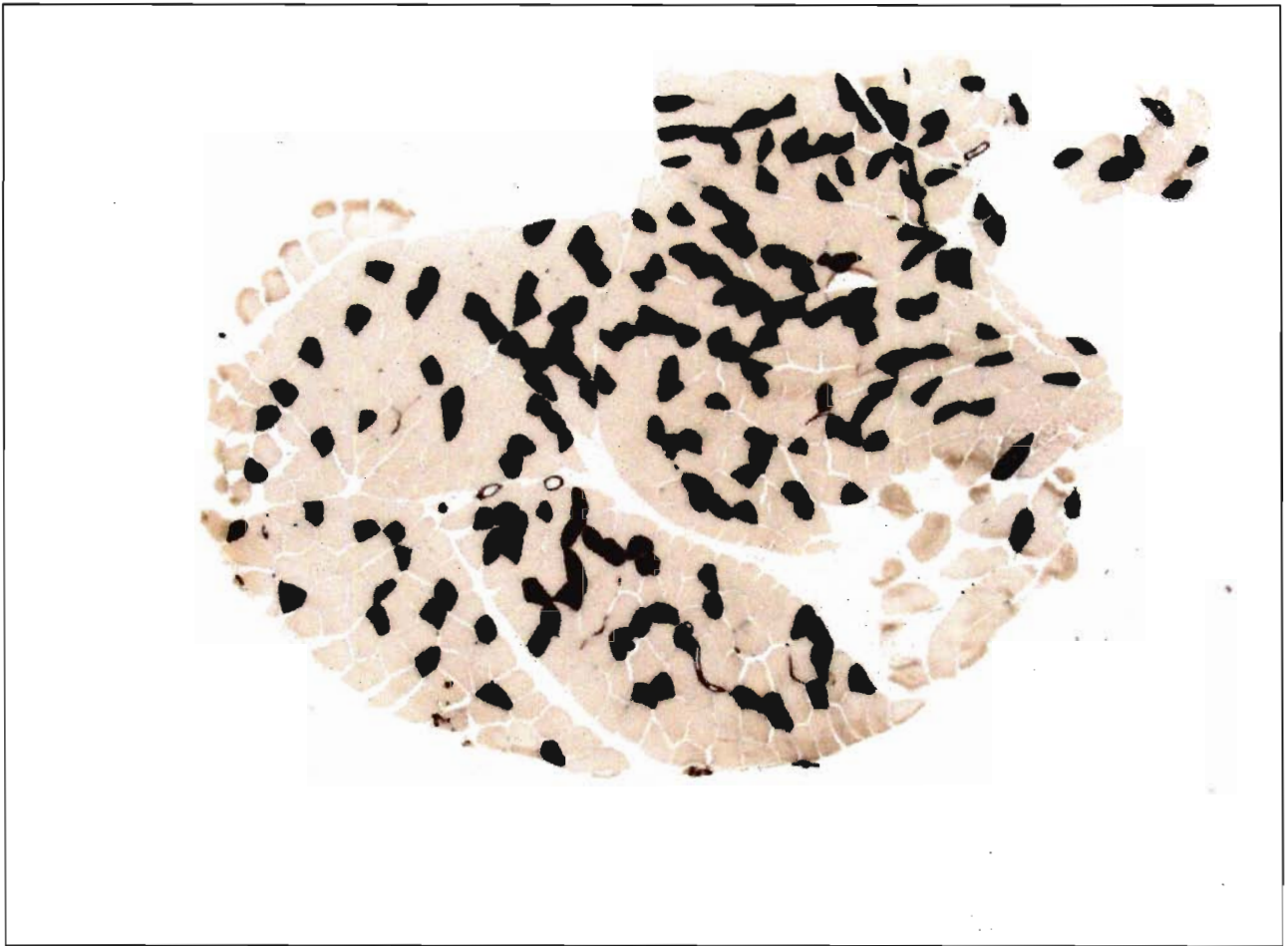


ANNEXE 7

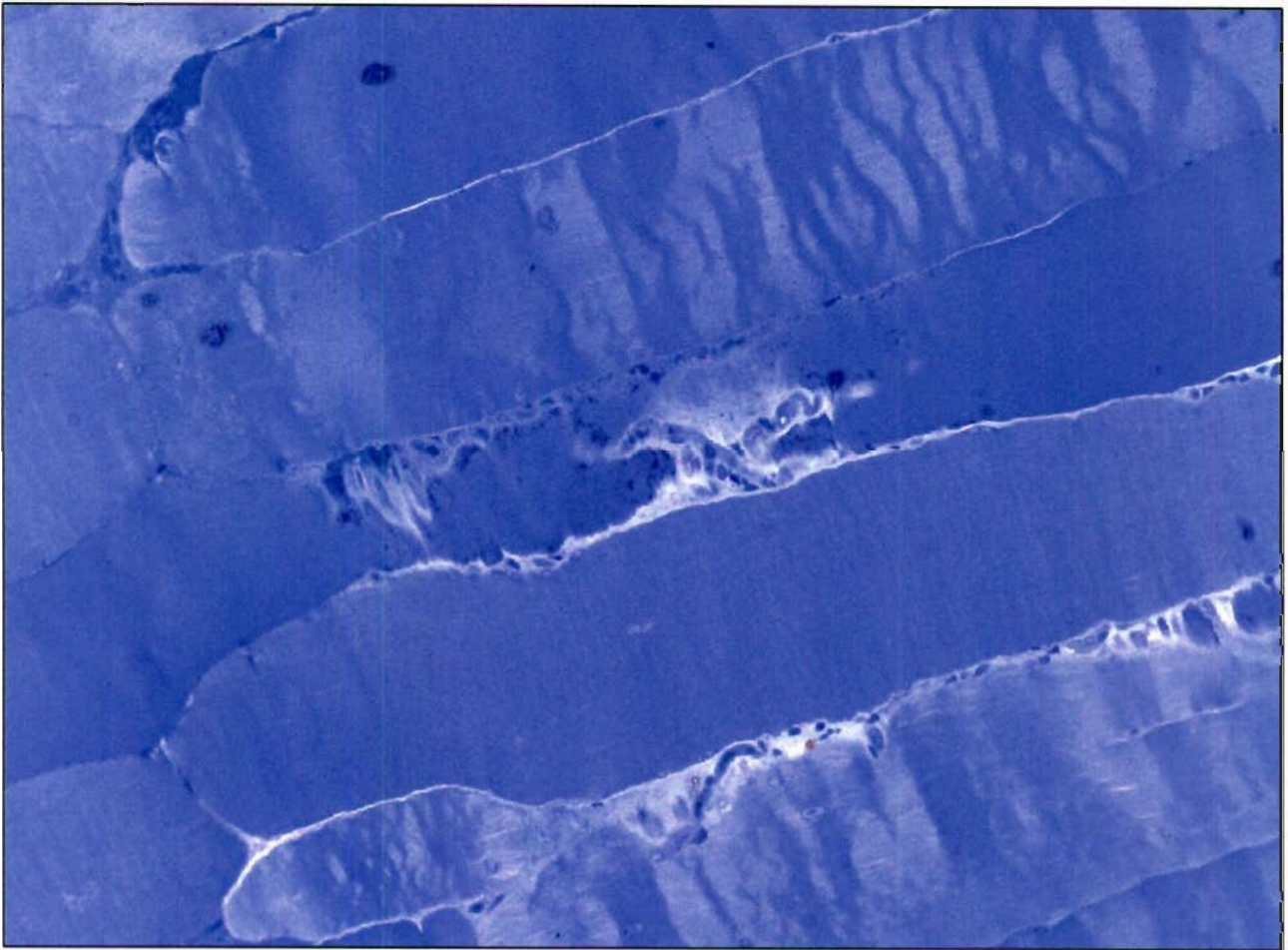
***PHOTOGRAPHIES DE BIOPSIES MUSCULAIRES REALISEES CHEZ LES
PATIENTS 1, 3 ET 6.***



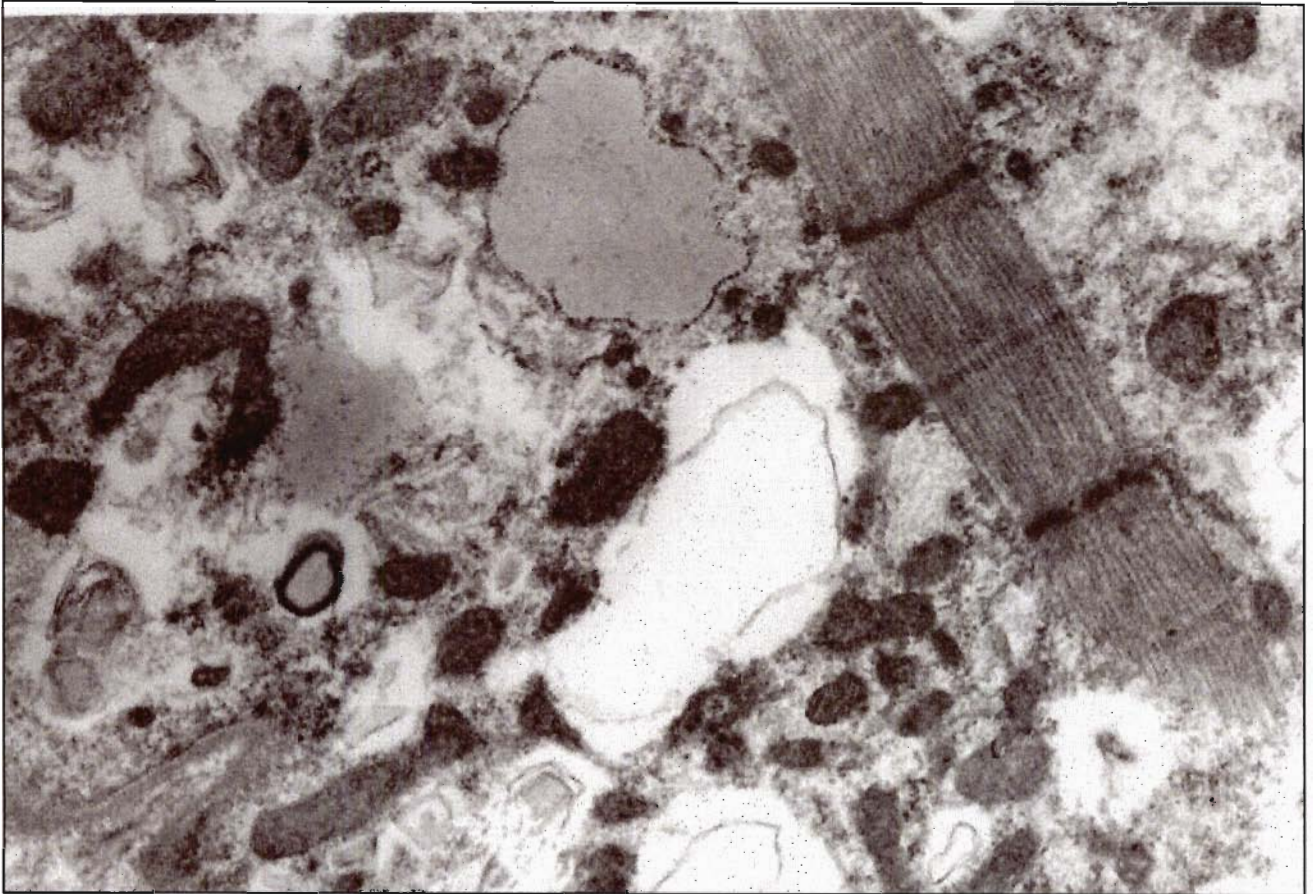
***CAS 1 : Inclusion en paraffine. Coloration à l'Hématoxyline éosine safran.
Irrégularité de diamètre des fibres.***



CAS 3 : Coupe à congélation; ATPase pH 4,3. Répartition sensiblement normale des fibres de type I.



CAS 6 : Semi fine Bleu de toluidine. X 400. Une fibre nécrotique.



CAS 6 : Fibre nécrotique. Microscopie électronique. Colorations acétate d'uranyle, Citrate de plomb. X 11.5

RESUME DE LA THESE

Les statines, puissants agents hypocholestérolémiants, sont des médicaments largement prescrits en France avec plus de 3 millions de prescriptions.

Les effets indésirables musculaires induits par ces traitements habituellement décrits (cytolyse musculaire, myalgies et crampes) sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Notre étude basée sur le suivi clinique et biologique de huit patients, sur une période de vingt mois en moyenne, suggère la persistance d'une cytolyse musculaire malgré l'arrêt du traitement, avec ou sans symptomatologie clinique.

Dans la littérature de rares cas de toxicité chronique des statines sont relatés.

Néanmoins, nous suggérons, par notre série de cas, qu'il existe un lien étroit entre un traitement par statines et une toxicité musculaire directe chronique de ces médicaments malgré l'arrêt du traitement et ceci en l'absence de facteurs de risques musculaires chez nos patients.

TITRE EN ANGLAIS

Muscular persistent cytotoxicity after stopping a statins treatment: regarding 8 cases.

THESE MEDECINE GENERALE, ANNEE 2008

MOTS CLEFS

Statines, toxicité musculaire, pharmacovigilance.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

VU

NANCY, le **5 février 2008**
Le Président de Thèse

NANCY, le **25 février 2008**
Le Doyen de la faculté de Médecine

Professeur D. WAHL

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **28 février 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Les statines, puissants agents hypocholestérolémiants, sont des médicaments largement prescrits en France avec plus de 3 millions de prescriptions.

Les effets indésirables musculaires induits par ces traitements habituellement décrits (cytolyse musculaire, myalgies et crampes) sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Notre étude basée sur le suivi clinique et biologique de huit patients, sur une période de vingt mois en moyenne, suggère la persistance d'une cytolyse musculaire malgré l'arrêt du traitement, avec ou sans symptomatologie clinique.

Dans la littérature de rares cas de toxicité chronique des statines sont relatés.

Néanmoins, nous suggérons, par notre série de cas, qu'il existe un lien étroit entre un traitement par statines et une toxicité musculaire directe chronique de ces médicaments malgré l'arrêt du traitement et ceci en l'absence de facteurs de risques musculaires chez nos patients.

TITRE EN ANGLAIS

Muscular persistent cytolysis after stopping a statins treatment: regarding 8 cases.

THESE MEDECINE GENERALE, ANNEE 2008

MOTS CLEFS

Statines, toxicité musculaire, pharmacovigilance.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex