

Atteintes tendineuses multiples sous traitement de statines: rapport de cas et revue de la littérature

Delphine Renard, Françoise Livio

Division de Pharmacologie clinique, Département des Laboratoires, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Mots clés

statines – tendinite – rupture tendineuse – effet indésirable médicamenteux

Description du cas

Un patient de 85 ans en bon état général et fonctionnel est connu pour une hypertension artérielle bien contrôlée de longue date, une hypercholestérolémie, une cardiopathie ischémique et rythmique (porteur de pace-maker), une insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire à 49 ml/min/m² selon l'équation *Modified Diet in Renal Disease*; clairance de la créatinine à 39 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault) et un asthme allergique.


L'épisode rapporté commence un jour où, en posant le pied gauche sur la première marche d'un escalier, le patient entend un claquement et ressent une vive douleur en regard du tendon d'Achille avec incapacité fonctionnelle; un ultrason confirme une déchirure du tendon d'Achille gauche, sept centimètres au-dessus de son insertion distale.

Son traitement consiste alors en acide acétylsalicylique 100 mg/j, irbésartan 150 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg 1×/j, amiodarone 100 mg/j, rosuvastatine 20 mg/j (depuis trois ans et huit mois; précédemment à posologie de 10 mg/j, doublement de posologie trois mois plus tôt lors du diagnostic de cardiopathie isché-

mique), nébivolol 2,5 mg/j, esoméprazole 20 mg/j, sal-métérol/fluticasone 1×/j.

Sous traitement conservateur, l'évolution est favorable en quelques mois avec quelques troubles résiduels de l'équilibre.

Quatre mois plus tard, suite à un «faux pas», le patient entend à nouveau un bruit de claquement et ressent de vives douleurs à la base du 5^e métatarsien à droite avec incapacité fonctionnelle. Un ultrason confirme une rupture partielle du tendon long péronier droit. Sous traitement conservateur, l'évolution est à nouveau favorable; deux mois plus tard, le patient peut se déplacer sans moyen auxiliaire mais reste gêné dans son équilibre. Lors de ce second épisode, un effet indésirable de la rosuvastatine est évoqué.

Rétrospectivement, l'anamnèse identifie trois autres épisodes d'atteinte tendineuse (une tendinite et deux ruptures tendineuses) dans les cinq années précédentes, déjà sous traitement de statine (tab. 1 ). Vingt-quatre ans avant l'épisode rapporté, le patient avait déjà présenté une rupture des insertions du quadriceps sur la rotule gauche dans le contexte d'une chute de sa hauteur sur un sol glacé. A cette période, il ne prenait pas de statine.

Discussion

Des causes médicamenteuses de tendinite et rupture tendineuse (le plus souvent du tendon d'Achille) sont

Tableau 1

Résumé par ordre chronologique de cinq épisodes d'atteinte tendineuse sous deux statines différentes chez notre patient, sur une période de 5 ans: diagnostic retenu, circonstances, traitement hypolipémiant en cours et évolution clinique.

Date	Diagnostic et circonstances	Traitement hypolipémiant	Evolution
4 ans et 10 mois plus tôt	Tendinite du long péronier latéral, circonstances non précisées	Atorvastatine 40 mg/j depuis une date non précisée	Résolution sous traitement conservateur, chronologie non précisée
3 ans et 3 mois plus tôt	Rupture partielle (30%) du tendon d'Achille à droite suite à un mouvement inattendu du pied (sol inégal, terre retournée)	Rosuvastatine 10 mg/j depuis huit mois	Guérison en quelques semaines sous traitement conservateur
3 ans plus tôt	Entorse et rupture des ligaments d'une cheville (côté du corps non précisé) suite à une chute sur syncope dans des escaliers	Rosuvastatine 10 mg/j depuis 11 mois	Résolution sans précision
4 mois plus tôt	Rupture du tendon d'Achille à gauche en montant un escalier	Rosuvastatine 20 mg/j depuis 3 mois	Continuité du tendon recréée en 2 mois et demi environ, récupération fonctionnelle complète après 4 mois environ
Episode ayant conduit à suspendre le traitement de statine	Rupture du tendon du long péronier droit suite à un «faux pas» dans son logement	Rosuvastatine 20 mg/j depuis 7 mois	Bonne récupération 2 mois plus tard, marche possible sans moyen auxiliaire mais utilise 2 cannes légères type <i>nordic walking</i>

Le patient a donné son consentement éclairé par écrit pour la publication de ce cas. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt (obligations financières ou personnelles) en lien avec cette publication et avoir contribué de façon substantielle au manuscrit soumis.

Tableau 2

Résumé par ordre chronologique (année de publication) du contenu essentiel des articles retenus pour la revue de littérature. Les numéros de références des articles sont ceux cités à la fin du texte.

Article [numéro de référence]	Type de publication et population étudiée	Résultats essentiels	Commentaire
Chazerain P et al., 2001 [4]	Quatre rapports de cas (dont trois publiés en 2000 déjà)	1. Ténosynovite des extenseurs des doigts chez homme de 56 ans sous simvastatine 10 mg/j depuis 2 mois 2. Tendinite du tibial antérieur chez une femme de 53 ans sous atorvastatine 20 mg/j depuis 2 mois 3. Tendinite du tendon d'Achille chez homme de 49 ans sous simvastatine 20 mg/j depuis 1 mois 4. Tendinite du tendon d'Achille chez un homme de 65 ans sous atorvastatine 40 mg/j puis 80 mg/j depuis 2 mois	Voir tableau 1 de l'article en question pour les détails. Imputabilité jugée probable dans un cas et possible dans les trois autres cas
Marie I et al., 2008 [5]	Etude de 96 cas enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance française entre 1990 et 2005	Age médian 56 ans, 67% d'hommes, délai médian d'apparition des symptômes 8 mois, 63 tendinites et 33 ruptures. Statines incriminées: atorvastatine, simvastatine, pravastatine, fluvastatine et rosuvastatine. Sept cas de réexposition ont tous présenté une récurrence du problème tendineux	Voir aussi l'éditorial <i>Marie I, Noblet C. Tendinopathies iatrogènes: après les fluoroquinolones... les statines! Rev Med Int. 2009;30:307-10.</i>
Beri A et al. [7]	Etude cas-contrôle	Dossiers médicaux électroniques d'un hôpital universitaire au Michigan: comparaison de 93 cas de rupture tendineuse avec 279 contrôles ajustés pour le sexe et l'âge. Dans l'analyse de sous-groupes, les femmes avec rupture tendineuse étaient plus fréquemment traitées par des statines que les contrôles (rapport de cotes ajusté de 3,76)	Puissance limitée de l'étude pour mettre en évidence des facteurs de risque d'événements indésirables probablement rares
Prado de Oliveira L et al., 2013 [8]	Etude chez le rat de l'effet de l'administration chronique (2 mois) de statine sur le tendon d'Achille	5 groupes de 10 rats exposés pendant 2 mois à l'équivalent de simvastatine ou atorvastatine 20 mg/j ou 80 mg/j chez l'humain, ou non exposés. Mise en évidence de changements significatifs et dose-dépendants de la matrice extracellulaire du tendon d'Achille (déséquilibre entre synthèse et dégradation de différentes molécules, en particulier le collagène I)	Met en évidence de possibles mécanismes physiopathologiques mais ne permet pas de tirer de conclusions probantes quant à ce qui se passe ou non chez l'être humain
Kirchgesner T et al., 2014 [1]	Revue sur les tendinopathies médicamenteuses	Les 5 classes médicamenteuses incriminées sont les quinolones, les corticoïdes, et plus récemment les statines, les inhibiteurs de l'aromatase et les rétinoïdes. Les facteurs de risque d'atteinte tendineuse sous statine sont un âge supérieur à 60 ans, une tendinopathie préexistante, une activité physique intense, et la prise concomitante de quinolones	Revue complète et synthétique, toute récente

bien décrites; les pourvoyeurs les plus connus sont les antibiotiques de type fluoroquinolones et les corticostéroïdes par voie systémique. Mais ce type d'effets indésirables peut également être observé avec d'autres classes médicamenteuses, telles que les statines, les inhibiteurs de l'aromatase et les rétinoïdes [1, 2].


Les premiers cas de tendinopathies sous statines ont été publiés en 2000 [3, 4].

En France, 96 cas de tendinopathies attribués à un traitement de statine ont été spontanément rapportés aux Autorités sanitaires entre 1990 et 2005. L'âge médian des patients était de 56 ans. Il s'agissait de tendinites dans deux tiers des cas et de ruptures tendineuses dans un tiers des cas. Le délai entre le début du traitement et la survenue de tendinopathies était très variable, mais dans la majorité des cas inférieur à un an. Les sept patients réexposés après un premier épisode de tendinopathie sous statine ont tous présenté une récurrence du problème tendineux. Toutes les statines ont été impliquées, y compris la rosuvastatine (5 cas) qui n'a été commercialisée en France qu'à partir de 2003 [5]. En Suisse, 23 cas de tendinopathies attribués à un traitement de statine ont été spontanément déclarés à Swissmedic entre 1995 et juin 2014, dont le cas du patient qui fait l'objet du présent rapport. L'âge médian des patients était de 64 ans. A l'exception de la pitavastatine, récemment commercialisée, toutes les

statines ont été impliquées, y compris la rosuvastatine (3 cas) [6]. Les effets indésirables rapportés sur une base volontaire ne représentent vraisemblablement qu'une fraction des situations réellement observées; de ce fait, la fréquence réelle de cet effet indésirable ne peut pas être établie sur la base de telles données.

Une étude cas-contrôle a montré une augmentation du risque de rupture tendineuse chez des femmes traitées par statines (rapport de cotes ajusté 3,7) [7]. Ces résultats pourraient suggérer que le risque de développer une tendinopathie est en grande partie lié à l'exposition systémique aux statines. En effet, les femmes sont relativement surexposées aux médicaments par rapport aux hommes, du fait que les posologies recommandées sont les mêmes quel que soit le sexe, alors que la clairance des médicaments est en moyenne plus basse chez la femme. Les mécanismes à l'origine de tendinopathies sous statine ne sont pas clairement établis. Une étude récente, chez le rat, a montré des changements significatifs de la matrice extracellulaire du tendon d'Achille, dose-dépendants, lors d'exposition chronique à différentes posologies d'atorvastatine et de simvastatine dans le sens d'une diminution des protéines non collagènes et d'une augmentation des enzymes du remodelage et des produits de dégradation du collagène. D'autres hypothèses ont également été évoquées [8].

Les facteurs de risque les plus fréquemment évoqués sont l'âge avancé et des antécédents de tendinopathie. La puissance et la dose jouent vraisemblablement un rôle, comme pour la majorité des effets indésirables et notamment les atteintes hépatiques et musculaires des statines, mais cela n'a pas été formellement exploré.

Le tableau 2  résume les résultats essentiels des articles sélectionnés dans notre revue de littérature.

La rosuvastatine est caractérisée par une puissance élevée. Les posologies standards recommandées se situent entre 5 et 20 mg/j. Sur le plan pharmacocinétique, cette statine est fortement liée aux protéines (albumine) et essentiellement éliminée sous forme inchangée par voie hépato-biliaire. Elle est également substrat de protéines de transport (*organic anion-transporting polypeptide*, 1B1-OATP1B1; *breast cancer resistance protein*, BCRP) et donc sujette à des interactions avec des inhibiteurs de ces transporteurs (par ex. ciclosporine, gemfibrozil, antiprotéases du virus VIH) [2].

Il n'y avait aucune interaction à relever entre la rosuvastatine et les co-médications en cours chez ce patient. En revanche, l'insuffisance rénale augmente la fraction libre, pharmacologiquement active, des médicaments fortement liés à l'albumine et à forte extraction hépatique, tels que la rosuvastatine. Ainsi, on s'attend à ce qu'un patient insuffisant rénal soit exposé à des concentrations libres de rosuvastatine plus élevées qu'un patient sans insuffisance rénale recevant la même posologie. Dans ce cas, il est possible que l'augmentation récente de posologie ait joué un rôle dans les deux ruptures tendineuses survenues à basse énergie.

Par ailleurs, ce patient présente comme facteurs de risque de tendinopathie un âge avancé et un bon niveau habituel d'activité physique, ainsi probablement qu'une susceptibilité individuelle (antécédent de rupture tendineuse sans traitement de statine et dans la force de l'âge). Dans les deux derniers épisodes rapportés sous rosuvastatine, la relation chronologique évocatrice (premier épisode survenu trois mois après un doublement de posologie), les circonstances de survenue (traumatismes à basse énergie) et la documentation épidémiologique nous font considérer l'implication de la rosuvastatine comme fortement possible. Le traitement a été mis en suspens, décision motivée par un rapport risque-bénéfice jugé défavorable après concertation avec le patient.

Conclusion

Alors que les statines sont avant tout connues pour un risque d'atteinte musculaire et une toxicité hépatique, leur prise s'accompagne d'un risque de tendinopathie, tendinite ou rupture tendineuse, parfois bilatérale et qui ne concerne pas seulement le tendon d'Achille. Le diagnostic, essentiellement clinique, peut être confirmé par ultrasonographie.

Si les effets indésirables sont souvent peu prévisibles, leur morbidité peut le plus souvent être limitée par une reconnaissance rapide et l'éviction de l'agent causal. Ce cas rappelle l'importance d'inclure rapidement la possibilité d'un effet indésirable médicamenteux dans le diagnostic différentiel de tout nouveau problème de santé.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Professeur Thierry Buclin pour sa lecture critique et Swissmedic pour son accord à la publication des données extraites de Vigiflow (base de données de pharmacovigilance).

Correspondance:

Dr Delphine Renard
Division de Pharmacologie clinique
Département des Laboratoires, CHUV
Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
[Delphine.Renard\[at\]chuv.ch](mailto:Delphine.Renard[at]chuv.ch)

Références

- Kirchgesner T, Larbi A, Omouni P, Malghem J, Zamali N, Manelfe J, et al. Drug-induced tendinopathy: from physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine*. 2014, in press.
- <http://www.swissmedicin.ch/> (consulté en juillet 2014).
- Chazerain P, Hayem G, Best C, Ziza JM. Trois cas de tendinopathies induites par une statine. *Rev Rhum*. 2000;87:320.
- Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine*. 2001;68:430-3.
- Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Tuillez C, Noblet C and the Network of The French Pharmacovigilance Centers. Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):367-72.
- <https://adr.who-umc.org> (consulté en juillet 2014).
- Beri A, Dwamena FC, Dwamena BA. Association between statin therapy and tendon rupture: a case-control study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:401-4.
- Prado de Oliveira L, Pedrozo Vieira C, Da Ré Guerra F, Dos Santos de Almeida M, Pimentel ER. Statins induce biochemical changes in the Achilles tendon after chronic treatment. *Toxicology*. 2013;311:162-8.