

Cholestase extra-hépatique

Rhabdomyolyse sur statines

Dr méd. Alain Pithon^a; Dr méd. Anouk Grandjean^b; Dr méd. Noémie Vecsernyés^b;
Dr méd. Jean-Christophe Laurent^a; Dr Lucien Roulet^c, PhD; Dr méd. Marilène Franchitti^b

^a Service de médecine interne, Etablissements hospitaliers du nord vaudois (eHnv), Yverdon-les-Bains; ^b Service d'anesthésie, Etablissements hospitaliers du nord vaudois (eHnv), Yverdon-les-Bains; ^c Pharmacie des Hôpitaux du Nord-Vaudois et de la Broye, Yverdon-les-Bains

Contexte

La rhabdomyolyse est une entité rare potentiellement fatale. Elle correspond à une destruction des muscles striés squelettiques, avec libération extracellulaire d'enzymes comme la créatine kinase (CK) et de protéines comme la myoglobine, ainsi que celle d'électrolytes (potassium, phosphate) ou d'urée.

La myoglobine filtrée vers le compartiment rénal provoque des lésions tubulaires par divers mécanismes, dont une obstruction tubulaire causée par sa précipitation. Ce phénomène est accentué par un pH urinaire bas, une déplétion volémique et par la présence d'acide urique libéré suite à la lyse cellulaire. De manière non exhaustive, cette lyse peut survenir en cas d'infection, de traumatisme (syndrome des loges, immobilisation prolongée), d'ischémie, d'une hyperthermie maligne, de maladies auto-immunes (comprenant la polymyosite ou la dermatomyosite) et de causes médicamenteuses multiples dont les hypolipémiants [1].

Présentation du cas

Anamnèse

Un patient de 77 ans, connu pour un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique traité par clopidogrel, une hypertension artérielle traitée par torasémide et une hypercholestérolémie sous bithérapie depuis quelques années (atorvastatine 80 mg et gemfibrozil 450 mg), consulte suite à l'apparition d'une asthénie associée à une inappétence et faiblesse généralisée depuis plusieurs semaines, accompagnées de nausées, vomissements et d'un prurit avec ictère des sclères. Il rapporte également des urines foncées.

Examen clinique et résultats

Lors de l'admission, l'état général est conservé avec des paramètres vitaux dans la norme. L'examen clinique montre un ictère des sclères, un abdomen indolore sans organomégalie ni adénopathie. Le reste de l'examen clinique est dans la norme hormis la présence de lésions de grattage diffuses.

Le laboratoire montre une formule sanguine, une crase et des électrolytes dans la norme. On retrouve par contre une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 236 µmol/l avec un débit de filtration glomérulaire [DFG] à 22 ml/min/1,73 m² selon CKD-EPI¹, urée à 22,3 mmol/l) ainsi qu'une perturbation hépatobiliaire avec bilirubine totale à 4× la norme, aspartate aminotransférase (ASAT) à 22× et alanine aminotransférase (ALAT) à 8× la norme, γ-glutamyltransférase (GGT) à 10× la norme, phosphatase alcaline (PAL) à 3× la norme. Le stix urinaire montre du sang (+++), une protéinurie (+++) avec urobilinogène (++), sans nitrite ni leucocyte. La chimie urinaire montre une fraction d'excrétion de l'urée à 12,4%, le sédiment 6 érythrocytes/champ (norme: <5), avec quelques cylindres granuleux. L'électrocardiogramme et la radiographie de thorax sont sans particularité. L'ultrason abdominal met en évidence une dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques, avec une distension vésiculaire et présence de boue biliaire, sans hépatosplénomégalie ni anomalie sur le plan rénal. La cholangio-IRM complémentaire révèle un calcul centimétrique au niveau de l'ampoule de Vater.

Diagnostic, traitement et évolution

Le diagnostic d'ictère obstructif sur un calcul cholédocien est retenu et le patient est hospitalisé. Une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP) sous anesthésie générale est réalisée à 48 heures, permettant l'extraction du calcul. L'évolution est rapidement favorable avec disparition de la symptomatologie digestive et baisse rapide des enzymes hépatobiliaires. L'insuffisance rénale est initialement attribuée à la déshydratation dans le contexte des vomissements et de l'inappétence. Le patient bénéficie d'une hydratation intraveineuse ainsi que d'un sondage urinaire afin de quantifier la diurèse. Par la suite, la fonction rénale se détériore encore avec une augmentation de la créatinémie jusqu'à 481 µmol/l (DFG à 9 ml/min/1,73m² selon CKD-EPI) avec oligurie à 4 ml/h. Un nouvel ultrason des voies urinaires ne montre aucune nouvelle anomalie. En parallèle, le patient se plaint de myalgies, principalement aux membres inférieurs. La couleur brunâtre des urines, attribuée initialement à l'interruption de la

1 «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»



Alain Pithon

circulation entéro-hépatique, persiste malgré la levée de l'obstacle biliaire et motive un dosage de créatine kinase (CK) revenant à 35514 U/l. Suivant l'hypothèse d'une rhabdomyolyse, le patient est transféré aux soins intensifs. Les apports liquidiens sont augmentés avec prescription de bicarbonates ciblant une alcalinisation des urines ($\text{pH} \geq 6,5$) permettant une baisse lente des CK. Une hypothyroïdie est écartée et une hypovitaminose D est substituée (6,27 ng/ml). Le dosage de myoglobine urinaire est augmenté à 2450 $\mu\text{g/l}$ (norme: $<21 \mu\text{g/l}$). La recherche d'anticorps anti-HMG-CoA² réductase est négative. Par la suite, le patient baisse encore sa diurèse malgré un remplissage adéquat, sans amélioration par les diurétiques de l'anse. Il devient dyspnéique, motivant le recours à une ventilation non invasive. Le patient bénéficie finalement d'une hémodiafiltration en continu pendant 72 heures, permettant de corriger la volémie et une diminution progressive des CK.

Discussion

La triade clinique classique de la rhabdomyolyse comprend des myalgies proximales, une élévation des CK (le seuil de $>1000 \text{ U/l}$ est généralement admis) et l'apparition d'urines brunâtres « couleur thé froid » (fig. 1).

La rhabdomyolyse est une entité aux causes multiples (traumatisme, médicamenteuses, infectieuses, toxiques, ...). Chez notre patient, une éventuelle hyper-

thermie maligne, bien que rare, a été évoquée suite à l'administration d'une dose de 100 mg de succinylcholine lors de l'ERCP. Ce diagnostic n'est pas retenu compte tenu de l'absence d'autre critère et d'un antécédent d'utilisation de succinylcholine sans complication. Une maladie auto-inflammatoire est peu probable au vu de leur rareté et de l'absence de lésion cutanée compatible, aucun argument pour une cause infectieuse n'est retrouvé. Un diagnostic de rhabdomyolyse médicamenteuse sur statines est finalement retenu. Le patient ne rapporte pas de prise de toxiques et aucun autre médicament potentiellement incriminable dans son traitement actuel ou habituel n'est retrouvé.

L'incidence de la rhabdomyolyse sur statines est rare et correspond à $<1/10\,000$ cas/personnes/années [2]. Ce traitement atteint les myocytes sur plusieurs niveaux en provoquant une perturbation métabolique et une altération de la fonction mitochondriale et en y induisant une inflammation. Le score de Mc Mahon [3] permet, à l'aide de paramètres biocliniques à l'admission, d'identifier (cut-off ≥ 6 , à 12 chez ce patient) les patients qui présenteront une évolution défavorable, comprenant le développement d'une insuffisance rénale qui nécessitera un remplissage agressif. Il est aussi un prédicteur de la mortalité et du recours à l'épuration extrarénale. Les statines peuvent très rarement (1/100 000 cas parmi les patients traités) conduire à une myopathie auto-immune nécrosante, qui présente les mêmes caractéristiques cliniques qu'une atteinte musculaire non immune, mais avec la présence d'auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase (anti-HMGCR). En cas de non amélioration clinique ou dans les formes sévères de rhabdomyolyse liée aux statines, cette pathologie devrait être recherchée puisqu'elle nécessite la prescription d'un traitement immunosuppresseur par prednisone haute dose, avec parfois association de méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil. Les anti-HMGCR sont revenus négatifs chez ce patient [4].

Plusieurs conditions peuvent augmenter la susceptibilité d'une myopathie sous statines. D'un point de vue pharmacocinétique, l'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) puis, après conversion hépatique, est excrétée par les voies biliaires. La diminution de la clairance biliaire causée par la cholestase extra-hépatique a joué un rôle dans l'accumulation d'atorvastatine, alors que celle-ci était déjà prescrite à dose maximale. A noter que l'incidence des cas de rhabdomyolyse tend à augmenter avec la dose de statine [5]. Une attention particulière devrait donc être portée lors d'insuffisance hépatobiliaire aiguë. Il est également rapporté que l'association du gemfibrozil à une statine peut induire une accumulation de cette dernière et donc augmenter le risque de myotoxicité. Une telle

2 anti-3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A



Figure 1: Urines couleur « thé froid » pouvant être observée lors de la rhabdomyolyse.

co-médication devrait être évitée, le gemfibrozil pouvant éventuellement être remplacé par le fénofibrate, dont le risque de toxicité est significativement plus faible [6]. Enfin, la co-administration de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter également le taux circulant des statines. Aucun inhibiteur du CYP3A4 n'était présent dans la médication de ce patient. Si une association d'inhibiteur de CYP3A4 ne peut être évitée, il est préférable de choisir une statine moins dépendante du CYP3A4, comme la fluvastatine, la pravastatine (sauf avec les macrolides) ou la rosuvastatine (sauf avec les inhibiteurs de protéase).

La recherche d'une hypothyroïdie sous-jacente devrait être effectuée puis qu'elle est associée à des anomalies métaboliques qui peuvent sensibiliser les cellules musculaires à d'autres facteurs de myotoxicité, et donc augmenter le risque de rhabdomyolyse. Certaines études mettent aussi en évidence une association entre la survenue d'une myopathie liée aux statines et une carence en vitamine D, qui, bien que ce fait soit contesté, pourraient être recherchée et substituée [7, 8].

La pierre angulaire du traitement de la rhabdomyolyse consiste, en plus de l'arrêt des traitements hypolipémiants dans ce cas, en l'administration précoce d'une grande quantité de volume sous forme de solutions balancées. A titre d'exemple, l'hydratation initiale peut commencer à 4 l/24 h, puis est à titrer tant que la volémie le permet avec un objectif de diurèse $\geq 2-3$ ml/kg/h. Cette stratégie permet de diluer la myoglobine urinaire et ainsi de baisser sa précipitation. Un pH urinaire cible de $>6,5$ doit aussi faire partie des objectifs puisque la myoglobine précipite en milieu acide. La correction de la volé-

mie seule peut permettre d'atteindre ce pH cible. Dans le cas contraire et en l'absence de contre-indication (alcalose, hypocalcémie significative), une alcalinisation des urines (pH $>6,5$) à l'aide d'une perfusion de bicarbonate peut faire partie de la prise en charge. Les diurétiques de l'anse ne font pas partie du traitement au vu des risques (acidification des urines, aggravation de l'hypocalcémie) et d'un effet bénéfique non démontré. Ils peuvent toutefois être réservés comme thérapie de dernier recours en cas d'hypervolémie afin d'éviter une épuration extrarénale. La myoglobine n'étant que peu épurée par les membranes de dialyse et filtration, l'utilisation d'une épuration extrarénale pour diminuer sa concentration ou en prophylaxie pour prévenir une atteinte rénale n'est à ce jour pas démontrée. Son utilisation reste donc réservée aux indications habituelles [9].

A plus long terme et si le patient accepte la démarche, un essai thérapeutique par réintroduction d'une statine peut être envisagé si les bénéfices de ce traitement dépassent les risques. Il conviendrait alors de choisir une molécule différente. La fluvastatine ou la rosuvastatine peuvent être proposées dans ce contexte. La rosuvastatine ayant une longue demi-vie, une prise en alternance un jour sur deux peut être une stratégie de prescription offrant une sécurité supplémentaire [10].

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- Wirth A, Weber E, Huber L. Rhabdomyolyse – une maladie aux multiples causes possible. *Forum Med Suisse*. 2019;19(35–36):596–8.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585–90.
- McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(19):1821–8.
- Guemara R, Lazarou I, Guerne I-A. Myopathies médicamenteuses. *Rev Med Suisse*. 2017;13(562):1013–1017.
- Dalugama C, Pathirage M, Kularatne S. Delayed presentation of severe rhabdomyolysis leading to acute kidney injury following atorvastatin-gemfibrozil combination therapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):143.
- Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):120–2.
- Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(14):e0318.
- Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*. 2015;178:111–6.
- Harrois A. Rhabdomyolyse et insuffisance rénale aigue. In: *Communications scientifiques. MAPAR 2017: 35e Journées Internationales de Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation*, 2017 9–10 Jun, Paris, France 2017, p. 393–407.
- Kosinski C, Tran C, Kuntzer T, Rodondi N, Collet TH. Symptômes musculaires associés aux statines : quelle prise en charge en 2018? *Rev Med Suisse*. 2018;14(596):462–9.

Correspondance:

Dr méd. Alain Pithon
Service de médecine interne
Etablissements hospitaliers
du nord vaudois (eHnv)
Rue d'Entremonts 11
CH-1400 Yverdon-les-Bains
alain.pithon[at]gmail.com

L'essentiel pour la pratique

- Penser à la triade clinique de la rhabdomyolyse: 1. augmentation des créatine kinases, 2. myalgies proximales, 3. coloration brunâtre des urines.
- Eviter l'association de statine avec le gemfibrozil. Remplacer le gemfibrozil par le fénofibrate le cas échéant.
- Eviter l'association d'un inhibiteur du CYP3A4 avec les statines. Si cela n'est pas possible, privilégier une statine moins dépendante du CYP3A4, comme la pravastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.
- En cas d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, il convient de faire attention aux traitements empruntant cette voie de dégradation.
- En cas d'absence d'amélioration clinique suite à l'arrêt des statines, il convient de rechercher un myotoxicité auto-immune induite par les statines en recherchant les auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase (anti-HMGCR).
- Penser à rechercher une carence en vitamine D et une hypothyroïdie lors de myalgies.