

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



DEPARTEMENT DE PHARMACIE.  
FACULTE DE MEDECINE.  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1-

**Etude des complications musculaires chez  
les patients sous statines**

Thèse d'exercice de fin d'études  
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie  
Session : Juillet 2018.

Présentée par :

- FADEL LATIFA
- EDDIB YASMINE

Promotrice : Dr. BENNOUAR .S, Maitre assistante en biochimie CHU Blida.

En collaboration avec le Pr. BACHIR CHERIF .A, Professeur en médecine interne  
CHU Blida.

Devant le jury :

- Président : Pr BACHIR CHERIF .A, Professeur en médecine interne CHU  
Blida
- Examineur : Dr. BOUAMRA .A, Maitre de conférence B en épidémiologie  
CHU Blida.
- Examineur : Dr LAMRI.M .A, Maitre assistant en biochimie CPMC Alger.



---

# REMERCIEMENTS

---



*D'abord nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné courage, santé, souffle et patience pour accomplir ce travail.*

*Nous remercions le professeur **BACHIR CHERIF** qui nous a aidé à accomplir ce travail ; ses qualités professionnelles, sa compétence et ces connaissances nous ont permis de mieux gérer cette étude.*

*Il nous fait un grand honneur et plaisir de présider ce jury malgré ses multiples occupations.*

*Nous tenons également à remercier **Dr BENNOUAR** notre promotrice, pour la chance que nous a donnée en nous confiant ce travail, cette chance nous a permis de découvrir une femme d'une simplicité et gentillesse remarquable, sa disponibilité permanente représente une source d'orientation et instruction.*

*Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :*

***Dr BOUAMRA, Dr LAMRI** d'avoir accepté de juger ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.*

*Un spécial remerciement aux :*

***Dr Assem B** et **Dr Mohammed Belkbir N E**, résidentes en biochimie CHU Blida.*

***Dr Sebssi H** et **Dr Mekhati F**, résidentes en cardiologie CHU Blida.*

*Pour leur aide, soutien et encouragement merci infiniment.*

*Nous tenons également à remercier tous le personnel du :*

- *Laboratoire des urgences médico-chirurgicales (UMC) CHU Blida.*
- *Service de cardiologie et de médecine interne CHU Blida.*
- *Service d'hémodialyse CHU Blida.*

*Pour leur aide et collaboration ainsi pour leur gentillesse.*

*Nous souhaitons également remercier tous les enseignants du département de Pharmacie, et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation et à la réussite de cette étude.*



# Dédicaces

## *Je dédie ce modeste travail*

*A mes parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.*

*Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inch'allah.*

*Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.*

*A mes chères soeurs **Asma, Sabrine, Nadjat et Mounira**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Merci pour tout ... pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée.*

*A mon frère **Keireddine** et sa femme **kheira** et mes nièces **Hanna et Amina** ; Je vous dédie ce travail avec tous mes voeux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*A mes chères amies : **Yasmine, Meriem, Amina, Houda, Insaf et Ines** .Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail.*

**Latifa**



# *Dédicaces*

## *Je dédie ce modeste travail*

*Aux personnes les plus chères au monde, à mes très chers parents.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma profonde gratitude pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.*

*Que ce travail soit le fruit de vos prières et sacrifices, qui m'ont été d'un grand secours pour atteindre cette étape de ma vie, et que Dieu tout puissant vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mes sœurs **Sihem** et **Soraya** présentes dans tous mes moments difficiles par leur encouragement permanent et soutien moral. Je vous souhaite un avenir plein de joie et de réussite. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*A mes frères **Djalel** et **Mohamed** les personnes que j'ai trouvé aux moments dures de ma vie, qui m'ont soutenu sans mesure et n'ont cessé de m'encourager. Leur aide, et patience ont été d'un apport inappréciable.*

*A mes nièces et mes neveux ma source de joie et de bonheur.*

*A mes très chère amies **Latifa** et **Roufia**, **Meriem** et **Amina** les personnes qui ont été à mes côtés et m'ont toujours aidé et encourager merci beaucoup.*

*A toute ma famille et mes amis, je vous dis merci.*

*A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse*

***Yasmine***



## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	II
DEDICACES .....	IV
TABLE DES MATIERES .....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES ABREVIATIONS .....	XII

### Partie théorique

I. INTRODUCTION .....	1
II. LES STATINES .....	2
1. Définition .....	2
2. Classification et structure des statines.....	3
3. Mécanisme d'action.....	5
4. Pharmacocinétique .....	6
4.1. Absorption.....	6
4.2. Diffusion.....	6
4.3. Métabolisme.....	6
4.4. Elimination.....	6
5. Indications des statines.....	7
5.1. Classification des dyslipidémies .....	7
5.2. Évaluation du risque cardiovasculaire .....	7
5.3. Indication des statines en fonction de type de dyslipidémie.....	9
6. Effets indésirables.....	9
6.1. Myopathies.....	9
6.2. Hépatotoxicité.....	10
6.3. Toxicité rénale .....	10
6.4. Effets sur l'appareil locomoteur .....	10
6.5. Effets indésirables neurologiques .....	11
6.6. Effets indésirables gastro-intestinaux.....	11
6.7. Effet diabétoène.....	11
6.8. Effets indésirables pulmonaires.....	11
6.9. Effets indésirables endocriniens.....	11
7. Contre-indications.....	11
8. Interactions médicamenteuses .....	12
9. Suivi de la tolérance des statines .....	12
9.1. Surveillance des enzymes musculaires .....	13
9.2. Surveillance des enzymes hépatiques .....	13
III. Pathologies musculaires .....	14
1. Anatomie du muscle .....	14
1.1. Composition chimique du muscle .....	15

1.2.	Vascularisation du muscle .....	15
1.3.	Innervation du muscle .....	15
1.4.	Ultrastructure du muscle .....	15
2.	Métabolisme musculaire .....	20
3.	Pathologies musculaires .....	20
4.	Diagnostic des affections musculaires .....	22
4.1.	L'interrogatoire et l'examen clinique .....	22
4.2.	Diagnostic biologique .....	23
4.2.1.	CPK .....	23
4.2.2.	Aldolase .....	24
4.2.3.	LDH .....	25
4.2.4.	Transaminases .....	27
4.2.5.	Myoglobine .....	29
4.3.	Electroneuromyogramme ENM.G.....	29
4.4.	Imagerie musculaire .....	30
4.4.1.	IRM .....	30
4.4.2.	Scanner .....	30
4.4.3.	Echographie .....	30
4.5.	Biopsie musculaire .....	30
4.6.	Autres examens.....	30
IV.	Statines et myotoxicité.....	31
1.	Les effets myotoxiques des statines .....	31
1.1.	Les anomalies biologiques.....	31
1.2.	Les signes cliniques.....	31
1.3.	Rhabdomyolyse.....	32
2.	Physiopathologie .....	32
2.1.	Le mécanisme toxique.....	32
2.2.	Auto-immunité.....	35
3.	Les facteurs de risque des myopathies sous statines.....	35
3.1.	Les facteurs endogènes .....	35
3.1.1.	Les facteurs démographiques et anthropométriques.....	35
3.1.2.	Les antécédents.....	35
3.1.3.	Hygiène de vie .....	36
3.1.4.	Les facteurs génétiques .....	36
3.2.	Les facteurs exogènes .....	38
4.	Diagnostic différentiel des myalgies .....	39
V.	Conduite à tenir devant une myopathie d'origine des statines .....	40
1.	Prévention des effets indésirables. ....	40
2.	Les mesures de précaution pour limiter les risques des complications musculaires survenant au cours d'un traitement hypolipémiant.....	41

## Partie pratique

I. Objectif .....	42
II. Matériel et méthodes .....	43
1. Type et cadre de l'étude .....	43
2. Population .....	43
3. Matériel .....	43
4. Méthodes.....	43
4.1. Fiche d'enquête.....	44
4.2. Dosages biochimiques.....	45
4.2.1. Prélèvement sanguin .....	45
4.2.2. Dosage biochimique .....	45
4.2.3. Méthode de dosage .....	46
4.2.3.1. Glycémie .....	46
4.2.3.2. Bilan musculaire .....	46
4.2.3.3. Bilan lipidique.....	46
4.2.3.4. Bilan hépatique.....	48
4.2.3.5. Bilan rénal.....	49
4.2.3.6. Ionogramme .....	51
III. Résultats et discussion .....	52
1. Analyse descriptive.....	52
1.1. Population.....	52
1.2. Données démographiques.....	52
1.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe .....	52
1.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge.....	53
1.3. Données anthropométriques .....	53
1.3.1. Les indicateurs de l'obésité .....	53
1.4. Données cliniques.....	54
1.4.1. Le motif d'indication des statines .....	54
1.4.2. Classes des statines administrées .....	55
1.4.3. Dose des statines.....	56
1.4.4. Fréquence de l'hypertension artérielle (HTA).....	57
1.4.5. Fréquence de diabète.....	58
1.4.6. Fréquence d'antécédents cardiovasculaires.....	59
1.4.7. Fréquence de l'hypothyroïdie.....	60
1.4.8. Fréquence du rhumatisme.....	61
1.4.9. Fréquence des maladies de système.....	62
1.4.10. Fréquence de la goutte.....	63
1.4.11. Fréquence des patientes en ménopause.....	64
1.4.12. Les sièges des douleurs musculaires chez la population étudiée.....	65
1.5. Hygiène de vie.....	66
1.5.1. Intoxication tabagique.....	66
1.5.2. Activité physique.....	67
1.6. Paramètres biochimiques.....	67
1.6.1. Bilan musculaire.....	67
1.6.2. Bilan hépatique.....	69
1.6.3. Glycémie à jeun.....	70
1.6.4. Bilan lipidique.....	70



1.6.5. Bilan rénal .....	71
1.6.6. Ionogramme sanguin.....	74
IV. Conclusion .....	75
Références .....	XIII
Annexe .....	XVII
Résumé .....	XIX

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Structure chimique des statines.....	3
Tableau 2 : Classification des dyslipidémies.....	7
Tableau 3 : Stratégie thérapeutique selon le risque cardiovasculaire et le taux de LDL-c recommandations européennes 2016.....	8
Tableau 4 : Diagnostic différentiel des myalgies .....	37
Tableau 5 : Classification de la fonction rénale selon le DFG.....	50
Tableau 6 : Répartition des patients en fonction du sexe.....	52
Tableau 7 : Moyenne et écart type de l'âge des patients sous et sans statines .....	53
Tableau 8 : Répartition de la population selon les indicateurs de l'obésité .....	53
Tableau 9 : Répartition des patients selon le motif d'indication des statines .....	54
Tableau 10 : Répartition de la population selon la classe des statines administrée.....	55
Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de la dose de statine .....	56
Tableau 12 : Fréquence de l'HTA dans la population étudiée.....	57
Tableau 13 : Fréquence de diabète dans la population étudiée .....	58
Tableau 14 : Fréquence d'antécédents cardiologiques dans la population étudiée.....	59
Tableau 15 : Répartition des patients selon la fréquence de l'hypothyroïdie .....	60
Tableau 16 : Fréquence du rhumatisme dans la population étudiée .....	61
Tableau 17 : Fréquence des maladies de système dans la population étudiée .....	62
Tableau 18 : Fréquence de la goutte dans la population étudiée.....	63
Tableau 19 : Fréquence des patientes en ménopause.....	64
Tableau 20: Répartition de la population selon la présence des douleurs musculaires .....	65
Tableau 21 : Répartition des patients selon la consommation du tabac .....	66
Tableau 22 : Répartition des patients selon l'activité physique en mn/j .....	67
Tableau 23 : Moyenne, écart type du taux de CPK .....	68
Tableau 24 : Répartition de la population étudiée selon le taux de la CPK .....	68
Tableau 25 : Moyenne, écart type du taux de LDH .....	69
Tableau 26 : Moyenne et écart type des enzymes hépatiques .....	69
Tableau 27 : Moyenne, écart type du taux de la glycémie chez la population étudiée .....	70
Tableau 28 : Moyenne, écart type du taux du cholestérol de la population étudiée.....	70
Tableau 29 : Moyenne, écart type du taux des triglycérides.....	70
Tableau 30 : Moyenne, écart type du taux des HDL-cholestérol.....	71
Tableau 31 : Moyenne, écart type du taux des LDL.....	71
Tableau 32 : Moyenne et écart type du taux d'urée sanguine des patients de la population.....	71
Tableau 33 : Moyenne et écart type du taux de la créatinine.....	72
Tableau 34 : Moyenne et écart type du taux d'acide urique des patients de la population.....	72
Tableau 35 : Répartition des patients selon le taux de DFG.....	72
Tableau 36 : Moyenne ± écart type du DFG chez la population étudiée .....	73
Tableau 37 : Moyenne et écart type de la natrémie chez la population étudiée .....	74
Tableau 38 : Moyenne et écart type de la kaliémie chez la population étudiée .....	74

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de la compactine.....	2
Figure 2 : Mécanisme d'action des statines.....	5
Figure 3 : Structure du muscle squelettique strié .....	14
Figure 4 : Micrographie optique de la fibre musculaire squelettique .....	16
Figure 5 : Structure de sarcolemme .....	17
Figure 6 : Ultrastructure d'un myocyte .....	17
Figure 7 : Organisation des myofibrilles.....	18
Figure 8 : Les filaments d'actine et de myosine.....	19
Figure 9 : Organisation des sarcomères permettant la contraction musculaire.....	19
Figure 10 : Réaction de phosphorylation de créatine.....	23
Figure 11 : Réaction de scission du fructose-1,6-diphosphate par l'aldolase.....	25
Figure 12 : Réaction de transformation du lactate en pyruvate par la LDH.....	26
Figure 13 : Réaction du transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide $\alpha$ -cétoglutarique.....	27
Figure 14 : Réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanineacétoglutarique.....	28
Figure 15 : Les différentes molécules inhibées par les statines. ....	33
Figure 16: Mécanismes de la toxicité musculaire des statines.....	34
Figure 17 : Répartition des patients en fonction du sexe.....	52
Figure 18 : Répartition des patients selon le motif d'indication des statines .....	54
Figure 19 : Répartition de la population selon la classe des statines administrée .....	55
Figure 20 : Répartition des patients selon la dose des statines.....	56
Figure 21 : Répartition des patients selon la fréquence d'HTA .....	57
Figure 22 : Répartition des patients selon la fréquence de diabète.....	58
Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquence d'ATCD cardiologiques....	59
Figure 24 : Répartition des patients selon la fréquence de l'hypothyroïdie.....	60
Figure 25 : Répartition des patients selon la fréquence du rhumatisme.....	61
Figure 26 : Répartition des patients de la population selon la fréquence des maladies de système.....	62
Figure 27 : Fréquence de la goutte chez les patients.....	63
Figure 28 : Fréquence des patientes en ménopause.....	64
Figure 29 : Répartition des patients selon les douleurs musculaires.....	65
Figure 30 : Répartition des patients selon la consommation de tabac.....	66
Figure 31 : Répartition des patients selon l'activité physique.....	67
Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le taux de la CPK.....	68
Figure 33 : Répartition de la population selon le DFG.....	73

## LISTE D'ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADO	: Antidiabétique oraux.
ADP	: Adénosine diphosphate.
ARAI	: antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.
ALAT	: Alanine Amino Transférase.
AOMI	: Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs.
ASAT	: Aspartate Amino Transférase.
ATCD	: Antécédent.
ATP	: Adénosine TriPhosphate.
AVK	: Aantivitamine k.
CPKBB	: Créatine phosphokinase brain.
CPK BM	: Créatine phosphokinase brain muscle.
CPK MM	: Créatine phosphokinase muscle.
CYT P450	: Cytochromes P450.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire.
DM	: Dermatomyosite.
ENMG	: Electroneuromyogramme.
FSH	: Facio-scapulo-huméral.
HMGCoA	: Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A.
HTA	: Hypertension artériel.
IA	: Indice d'athérogène.
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein.
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
ICA <sup>2+</sup>	: Inhibiteur calcique.
IMC	: Indice de masse corporelle.
IRC	: Insuffisance rénal chronique.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LDH	: Lactate déshydrogénase.
LGMD	: Limb girdle muscular dystrophy.
MC	: Myopathie congénitales.
MRC	: Maladie rénal chronique.
OATP	: Organic anion transporting polypeptid.
PM	: Polymyosite .
PI	: Phosphore.
Q10	: Ubiquinone.
RHD	: Régime hygiéno-diététique.
TH	: Tour de hanche.
TT	: Tour de taille.
SLCO1B	: Solute carrier organic anion transporter family member 1B1.
TGO	: Transaminase glutamique oxaloacétique.
TGP	: Transaminase glutamique pyruvique.
VLDL	: Very low density lipoprotein .

# Partie théorique

### I. Introduction :

Depuis plus de 10 ans, les succès de la cardiologie préventive s'accumulent. Les cardiologues peuvent modifier le cours évolutif de la maladie athéroscléreuse en prévention primaire et en prévention secondaire [1], toutefois les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde, elles sont à l'origine de plus de 17 millions de morts par an, leur prévention doit donc rester au premier plan des préoccupations en luttant de la manière la plus efficace possible contre leurs facteurs de risque [2].

L'hypercholestérolémie est de loin le facteur de risque cardiovasculaire le plus documenté [3] ce qui explique la hausse permanente de la prescription des traitements hypocholestérolémiants à travers les pays du monde entier [2]. Les statines sont des inhibiteurs de l'HydroxyMéthylGlutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) réductase ; elles permettent d'inhiber la synthèse hépatique du cholestérol. La première statine ; Mévastatine était découverte dans les années 70, cette découverte a mené à l'apparition de nouveaux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. A ce jour cinq statines sont commercialisées sur le marché : l'Atorvastatine, la Fluvastatine, la Pravastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine. Une sixième statine est disponible en vente libre sous forme de levure de riz rouge : la Lovastatine.

Il est vrai que ces statines font partie des rares molécules qui ont fait la preuve de leur efficacité de façon certaine dans un monde où les dyslipidémies sont particulièrement fréquentes en raison d'une alimentation riche en graisses saturées et en sucres raffinés en plus de la tendance croissante à la sédentarité [4], cependant il semble que ces médicaments aient d'autres effets métaboliques pouvant être bénéfiques ou au contraire délétères comme leur potentiel effet toxique sur le système musculaire [2].

Les plaintes cliniques musculaires reliées à la prise des statines sont très fréquentes, touchant jusqu'à 10 % des patients ; ces plaintes sont diverses et mal systématisées pouvant aller d'une sensation de courbature à des crampes voir à des douleurs handicapantes ou dans des cas exceptionnels des rhabdomyolyses potentiellement mortelles [3,4].

L'objectif de ce travail est d'étudier la relation entre la prise des statines et le développement des complications musculaires en analysant les données cliniques et biologiques des patients sous statines.

## II. Les statines :

### 1. Définition :

Les statines représentent l'une des classes majeures des traitements hypolipémiants [5], ce sont des inhibiteurs de la hydroxy-méthyl-glutaryl CoA réductase (HMG-CoA réductase) dans toutes les cellules et particulièrement dans l'hépatocyte [6].

Le développement des statines a commencé dans les années 70 après qu'il ait été bien démontré que l'HMG-CoA réductase est une enzyme-clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol intracellulaire [7].

Akura Endo ; un chercheur japonais, est à l'origine en 1976 de la découverte de la première statine : la Mévastatine (ML-236B, CS-500, Compactine). Cette molécule correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*) [6].

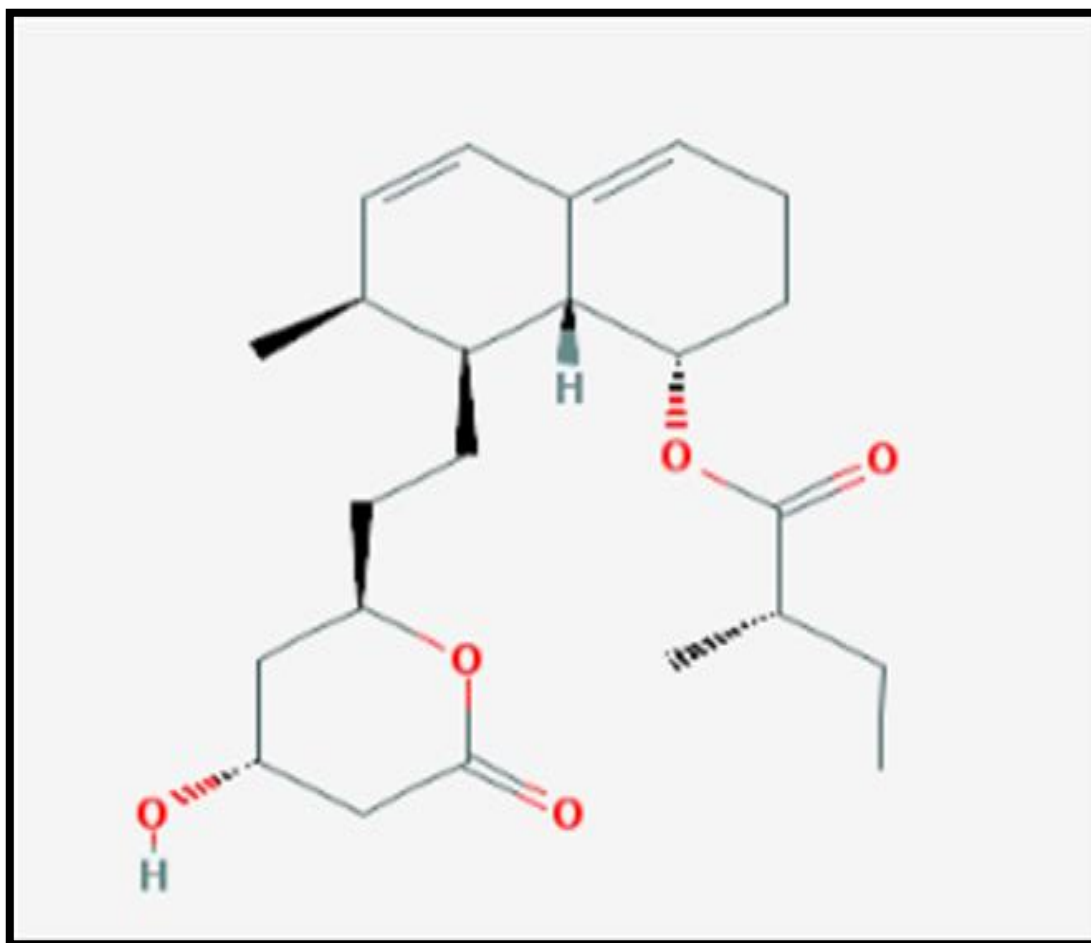


Figure 1 : Structure chimique de la Compactine.

## 2. Classification et structure des statines :

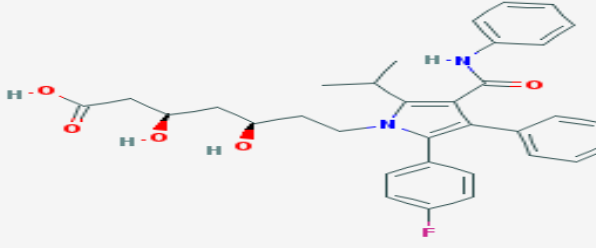
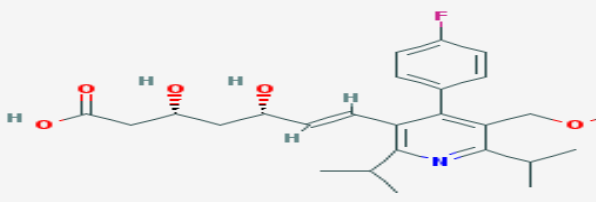
On peut classer les statines en trois grandes familles en fonction de leurs structures chimiques et leurs origines [8] :

- Les statines de 1<sup>ère</sup> génération : la Simvastatine et la Pravastatine sont semi synthétiques, la Lovastatine provient de la fermentation du champignon *Aspergillus terreus* [6].
- Les statines de 2<sup>ème</sup> génération : Fluvastatine est la 1<sup>ère</sup> statine entièrement synthétique.
- Les statines de 3<sup>ème</sup> génération : Atovastatine, Rosuvastatine et Cérivastatine (retiré du marché).

Les statines de 1<sup>ère</sup> génération sont des prodrogues et ne sont actives qu'après leur conversion in vivo en forme ouverte. Le cycle lactone ouvert a une analogie structurelle avec l'HMG-CoA. Les statines de synthèse se différencient des statines de fermentation par la présence d'une chaîne latérale de structure hétérocyclique [9].

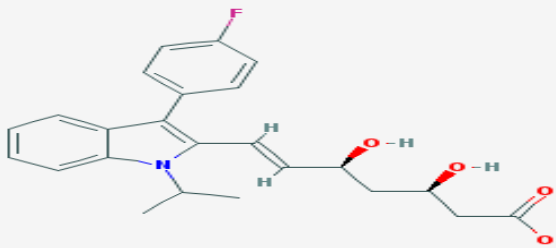
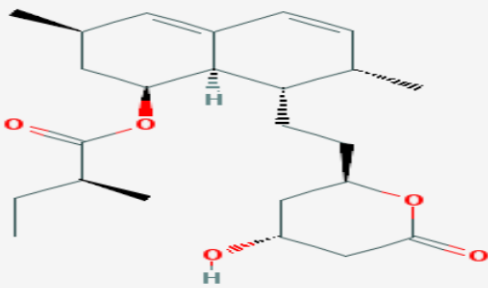
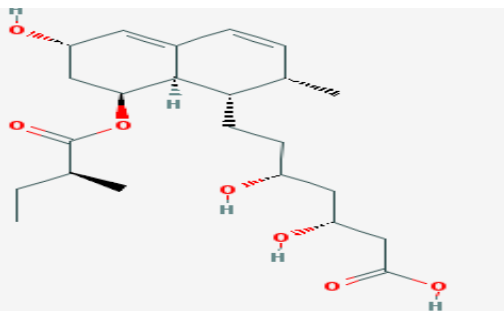
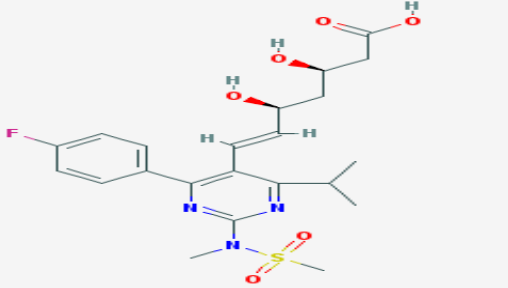
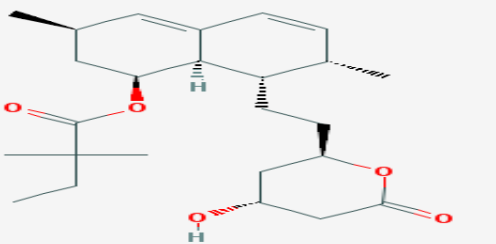
Toutes les statines possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui représente la partie active de la molécule.

Tableau 1 : Structure chimique des statines.

Structure chimique	DCI et caractéristiques
 <p>The image shows the chemical structure of Atorvastatin. It features a central pyridine ring with a fluorine atom at the 4-position. Attached to the pyridine ring are a 2-methylbut-3-en-2-yl group, a 2-phenylacetamido group, and a 2-phenylvinyl group. A side chain consisting of a 2-hydroxybutanoic acid moiety is attached to the nitrogen atom of the pyridine ring.</p>	<p>Atorvastatine                      Formule moléculaire: <math>C_{33}H_{35}FN_2O_5</math>                      Poids moléculaire : 558,639803 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Cerivastatin. It features a central pyridine ring with a fluorine atom at the 4-position. Attached to the pyridine ring are a 2-methylbut-3-en-2-yl group, a 2-methylbut-3-en-2-yl group, and a 2-methylbut-3-en-2-yl group. A side chain consisting of a 2-hydroxybutanoic acid moiety is attached to the nitrogen atom of the pyridine ring.</p>	<p>Cérivastatine                      Formule moléculaire : <math>C_{26}H_{34}FNO_5</math>                      Poids moléculaire : 459,550263 g/mol</p>



## LES STATINES

	<p>Fluvastatine            Formule moléculaire : <math>C_{24}H_{26}FNO_4</math>            Poids moléculaire : 411,465943 g/mol</p>
	<p>Lovastatine            Formule moléculaire : <math>C_{24}H_{36}O_5</math>            Poids moléculaire : 404,53964 g/mol</p>
	<p>Pravastatine            Formule moléculaire : <math>C_{23}H_{36}O_7</math>            Poids moléculaire : 424,52774 g/mol</p>
	<p>Rosuvastatine            Formule moléculaire : <math>C_{22}H_{28}FN_3O_6S</math>            Poids moléculaire : 481,537623 g/mol</p>
	<p>Simvastatine            Formule moléculaire : <math>C_{25}H_{38}O_5</math>            Poids moléculaire : 418,56622 g/mol</p>

### 3. Mécanisme d'action :

Les statines inhibent au niveau du foie l'enzyme responsable de la transformation intracellulaire de la HMG-CoA en Mévalonate, une étape clé dans la synthèse endogène du cholestérol. La diminution de la synthèse du cholestérol stimule l'expression du gène des récepteurs aux LDL par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol intracellulaire.

Ce récepteur permet donc aux hépatocytes de fixer puis internaliser et enfin dégrader les lipoprotéines athérogènes [3]. L'augmentation des récepteurs à LDL hépatiques entraîne également une diminution des IDL et des VLDL [10, 11].

Un traitement par statines entraîne une nette diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol, une augmentation modérée de la concentration du HDL-cholestérol, et une diminution du taux des triglycérides. Ces effets sont dépendants de la dose. Le LDL-cholestérol s'abaisse de 30 à 50%, Le HDL-cholestérol augmente d'environ 5 à 10%, les triglycérides diminuent de 15 à 35%, selon la molécule et surtout la dose employée [10,11].

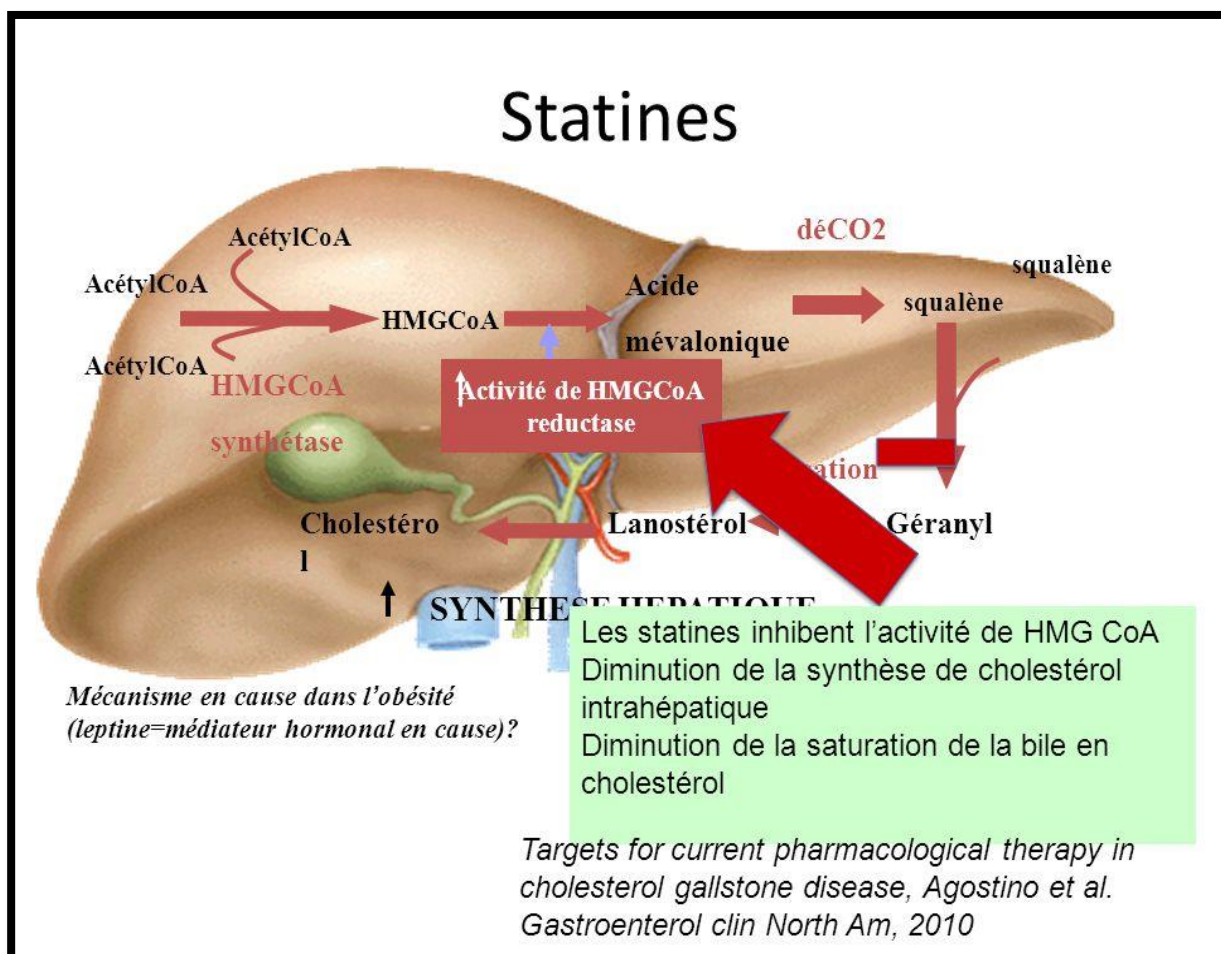


Figure 2 : Mécanisme d'action des statines.

### 4. Pharmacocinétique des statines :

**4.1. Absorption :** administrés par voie orale ; les statines sont tous rapidement absorbés. Lorvastatine et Simvastatine sont administrées sous forme de prodrogues et sont hydrolysées in vivo, les autres molécules sont administrées sous forme active [8]. Les statines ont une demi-vie courte comprise entre 1 à 4 h à l'exception de l'Atorvastatine qui a une demi-vie d'élimination longue de l'ordre de 14h [8].

**4.2. Diffusion :** Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, à l'exception de la Pravastatine, qui du fait de sa nature hydrophile, est véhiculée majoritairement sous forme libre. Cette propriété présente l'inconvénient de limiter sa diffusion tissulaire [8].

**4.3. Métabolisme :** les statines subissent un effet important de premier passage hépatique, ce qui explique leur faible biodisponibilité.

Les statines sont métabolisées par le cytochrome P450 ; majoritairement par l'isoenzyme cytochrome P3A4 ce qui est à l'origine d'une forte myotoxicité lors de son association avec les inhibiteurs du cytP450 et notamment l'isoenzyme P3A4 [8].

- L'Atorvastatine :

Est métabolisée dans le foie, essentiellement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en deux métabolites la para- et l'ortho-hydroxyatorvastatine [12, 13].

- La Fluvastatine :

Est presque entièrement métabolisée dans le foie en dérivés inactifs [13].

- La Pravastatine :

Est principalement métabolisée dans l'intestin et dans le foie en deux métabolites principaux : le SQ-31906 et le SQ-31945 qui sont tous les deux des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase [13].

- La Simvastatine :

Est un analogue de la Lovastatine et, comme celle-ci, elle est une prodrogue inactive qui, une fois métabolisée dans le foie, donne naissance à plusieurs métabolites pharmacologiquement actifs [13].

**4.4. Elimination :** Les statines sont majoritairement éliminées par excrétion biliaire (de 60 à 98 %). Ainsi l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure leur demi-vie d'élimination [8].

L'insuffisance hépatique, par contre, provoque une accumulation des statines, en diminuant leur métabolisme et leur élimination [14].

**5. Indications des statines :**

**5.1. Classification des dyslipidémies :**

On distingue plusieurs groupes de dyslipidémies (classification simplifiée de Friedrickson pour la clinique) :

- Hypercholestérolémie pure : LDL c élevé.
- Hypertriglycéridémie pure : triglycérides (TG) élevées (> 5 mmol / l).
- Hyperlipidémie mixte : LDL et TG élevés [15].

Tableau 2 : classification des dyslipidémies.

Types de dyslipidémies		
Type I	Hypertriglycéridémie exogène	Elévation des chylomicrons (rare et non athérogène)
Type Iia	Hypercholestérolémie pure	Familiale homozygote Familiale hétérozygote Non familiale
Type IIb	Dyslipidémie mixte	Elévation des TG, VLDL, LDLc (fréquente et athérogène)
Type III	Elévation des IDL	Très rare
Type IV	Hypertriglycéridémie endogène	Elévation des TG, VLDL (fréquente et faiblement athérogène)
Type V	Hypertriglycéridémie endo/exogène	Elévation des chylomicrons, TG et VLDL (très rare)

**5.2. Evaluation du risque cardiovasculaire :**

L'hypercholestérolémie, la dyslipidémie mixte et certaines hypertriglycéridémies constituent, avec le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme, des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose impliqués dans la survenue des maladies cardio-vasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, artériopathies périphériques, etc.). Ces facteurs de risque coexistent souvent chez le même patient, et sont habituellement associés à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'obésité abdominale la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, l'alcool ou le stress [16].

La décision thérapeutique de mise sous statine dépend du niveau de risque cardiovasculaire :

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique selon le risque cardiovasculaire et le taux de LDL-c ; recommandations européennes 2016.

Score de Chart	Taux de LDLc <0.7 g/l	[0.7– 1] g/l	[1 – 1.55] g/l	[1.55 –1.9] g/l	≥ 1.9 g/l
< 1 %	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	RHD ± si statine non contrôlé
[1 – 5] %	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	RHD ± si statine non contrôlé	RHD ± si statine non contrôlé	RHD ± si statine non contrôlé
[5–10]%	Aucune intervention sur les lipides	RHD+évisager une statine	RHD + statine d’emblée	RHD + statine d’emblée	RHD + statine d’emblée
≥ 10%	RHD+évisager une statine	RHD+ statine d’emblée	RHD+ statine d’emblée	RHD + statine d’emblée	RHD + statine d’emblée

RHD : régime hygiéno-diététique.

Calcul du niveau du risque cardiovasculaire selon le score de **Chart** :

- ✓ Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants :
  - Âge : 50 ans ou plus chez l’homme, 60 ans ou plus chez la femme.
  - Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père [ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin], avant 65 ans chez la mère [ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin] [17].
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
  - Hypertension artérielle permanente, traitée ou non.
  - Diabète de type 2, traité ou non.
  - HDL-cholestérol < 0.40 g/L (1.0 mmol/L), quel que soit le sexe.
- ✓ Soustraire 1 si :
  - HDL-cholestérol ≥ 0.60 g/L (1.5 mmol/L) (facteur protecteur) [17].

### **5.3. Indication des statines en fonction de type de dyslipidémie :**

Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie primaire ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (activité physique) est insuffisante.

- Prévention primaire : Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime.
- Prévention secondaire : Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque [18].

### **6. Effets indésirables :**

Ils sont le plus souvent modérés et transitoires. La tolérance est habituellement excellente. La fréquence des atteintes musculaires et hépatiques est dose dépendante.

#### **6.1. Myopathies :**

Le terme myopathie regroupe l'ensemble des effets indésirables musculaires. L'atteinte musculaire est de loin l'effet indésirable le plus redouté lors de l'instauration d'un traitement hypolipémiant et particulièrement par les inhibiteurs de l'HMGcoA réductase.

Ces myopathies peuvent être classées en 4 catégories :

- Rhabdomyolyse.
- Myosite (douleur musculaire avec augmentation des CPK).
- Myalgies ou douleurs isolées sans élévations de CPK.
- Augmentation isolée des CPK sans signes cliniques musculaires [19].

Les symptômes musculaires modérés (myalgies, crampes, élévation modérée du taux de CPK) sont nettement plus fréquents que les complications sévères, la fréquence des myalgies sous statines est estimée entre 7 et 25 % suivant les études alors que l'incidence des rhabdomyolyses mortelles (CPK > 10000 UI/l) reste extrêmement faible, et est évaluée à moins d'un cas pour 6 millions de prescriptions [20].

Le siège des douleurs musculaires est variable ; elles se localisent préférentiellement au niveau des muscles proximaux des membres inférieurs, aux muscles pectoraux et abdominaux, au bas du dos et aux masséters. La douleur musculaire s'accompagne d'une sensation de fatigue musculaire et de crampes, aggravées tantôt par l'exercice, tantôt au contraire par le repos et surviennent le plus souvent précocement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre du traitement [21].

Il est recommandé d'arrêter le traitement lorsque l'élévation des CPK est supérieure à 5 fois la valeur normale, mais aussi lorsque les douleurs sont invalidantes [21].

### **6.2. Hépatotoxicité :**

Les effets indésirables hépatiques liés aux statines sont rares (1 à 2%) avec principalement des augmentations des transaminases (ASAT, ALAT) sans répercussions cliniques.

Les mécanismes par lesquels les statines entraînent une élévation asymptomatique des transaminases chez l'homme sont inconnus. Il pourrait s'agir d'une modification de la perméabilité des membranes hépatocytaires. Il a été suggéré également que la toxicité hépatique des statines pourrait être liée à une accumulation intracellulaire d'HMG-CoA ou à une inhibition de la synthèse du Mévalonate ou l'inhibition de la synthèse d'un métabolite d'aval conduisant à des altérations de l'homéostasie cellulaire mais ces hypothèses restent à confirmer [22].

### **6.3. Toxicité rénale :**

Bien que des cas de protéinurie et d'hématurie aient été décrits, le traitement par statines au long cours ne semble pas représenter une cause d'insuffisance rénale en l'absence de rhabdomyolyse. Toutefois, en cas de rhabdomyolyse, la myoglobine exerce un effet toxique direct sur les cellules de l'épithélium tubulaire et peut entraîner la formation de cylindres obstruant les tubules rénaux. De plus, la myoglobine peut inhiber la synthèse du monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et induire une vasoconstriction intra rénale et une ischémie. Cette insuffisance rénale aiguë peut se compliquer d'une acidose métabolique, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie. Le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte rénale et de la présence ou non de complications [23].

### **6.4. Autres effets indésirables de l'appareil locomoteur :**

Tendinites, ruptures de tendons et des arthralgies [10].

### **6.5. Effets indésirables neurologiques : neuropathie**

Il s'agit principalement d'atteintes sensitives ou sensitivomotrices se manifestant par des paresthésies et des sensations d'engourdissement des membres inférieurs et/ou de perte de sensibilité [20].

### **6.6. Effets indésirables gastro-intestinaux :**

Des manifestations fonctionnelles digestives de type de nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulence, diarrhées ou constipation peuvent survenir lors d'un traitement par les statines ; ces troubles étant modérés et transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement [26].

### **6.7. Effet diabétogène :**

Dans de très rares cas, les statines seraient à l'origine du développement du diabète de type II. Les mécanismes proposés comprennent à la fois la déficience de la fonction cellulaire et l'augmentation de la résistance à l'insuline.

L'effet diabétogène des statines concerne aussi bien l'homme que la femme, mais le risque pourrait monter jusqu'à 48% chez les femmes ménopausées [20].

### **6.8. Effets indésirables pulmonaires : pneumopathies interstitielles :**

Les pneumopathies interstitielles (PI) sont un groupe hétérogène d'affections pulmonaires dont le point commun est l'atteinte de l'interstitium pulmonaire [26].

### **6.9. Effets indésirables endocriniens :**

Particulièrement chez les patients de sexe masculin ; gynécomastie, impuissance et troubles de la libido. Ces troubles endocriniens semblent être liés à une baisse des taux de testostérone [26].

## **7. Contre-indications :**

Actuellement les contres indications reconnues sont :

- Hypersensibilité à la statine ou à l'un des constituants des médicaments.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexplicables des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la valeur normale ( $> 3 N$ ) [8].
- 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 sur le fœtus [10].

-Allaitement : une faible quantité de statine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de statine pendant l'allaitement est contre-indiquée.

-Enfants : chez les patients âgés de moins de 18 ans, les données d'efficacité et de la sécurité d'emploi sont limitées. De ce fait, l'administration des statines aux enfants n'est pas recommandée [23].

### **8. Interaction médicamenteuse :**

Le CYP 3A4 est l'isoforme majoritaire des cytochromes P450. Il s'agit d'une enzyme participant au métabolisme intestinal et hépatique de la plupart des statines. Il existe de nombreux inhibiteurs du CYP 3A4 comme le Diltiazem, le Vérapamil, l'Erythromycine, la Clarithromycine, les antirétroviraux, le Kétoconazole, l'Itraconazole, la Ciclosporine et le jus de pamplemousse. L'inhibition du CYP 3A4 ralentit l'élimination des statines et élève leur concentration plasmatique, favorisant ainsi la survenue d'effets indésirables musculaires.

La prescription des statines non métabolisées par le CYP 3A4 semble préférable chez les patients poly médicamenteux [6].

Toutes les statines peuvent faire l'objet d'interactions médicamenteuses graves, potentiellement fatales. Les principaux médicaments à l'origine d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les statines sont :

- Les antibiotiques : acide Fusidique, Daptomycine, les macrolides en particulier Clarithromycine, Erythromycine, Télithromycine.
- Les antifongiques : en particulier Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole.
- Les médicaments contre le VIH ou contre l'hépatite C : Cobicistat, inhibiteurs de protéase boostés par le Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprévir.
- Les anticancéreux : Crizotinib, Idélalisib.
- Autres médicaments tels que Stiripentol, Danazol, Dronédarone, Ciclosporine Fibrates (association réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères) [6].

### **9. Suivi de la tolérance des statines :**

Il est recommandé d'informer les patients des effets indésirables des statines dès l'instauration d'un traitement et de leur indiquer la conduite à tenir en cas de survenue de signes correspondants.

#### **9.1. Surveillance des enzymes musculaires :**

Concernant le risque d'atteinte musculaire, le dosage régulier des enzymes musculaires n'apparaît pas explicitement dans les mentions légales des différentes statines, néanmoins il doit être réalisé en cas de symptomatologie musculaire, et peut être systématiquement chez les patients fragiles ou recevant plusieurs traitements. Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation des CPK à plus de 5 fois la normale [19].

#### **9.2. Surveillance des enzymes hépatiques :**

Dosage des transaminases avant et un mois après l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois durant la première année. Arrêt du traitement devant une augmentation persistante à plus de 3 fois la normale.

### III. Les pathologies musculaires :

L'homme travaille et peut modeler son environnement par la seule utilisation de ses muscles. Ceci ne vaut pas seulement pour le travail manuel, mais aussi pour l'activité intellectuelle, car écrire ou parler requiert une coordination musculaire très précise.

En termes de taille absolue, l'organe le plus développé du corps de l'homme et des autres vertébrés est la musculature, la « chair ». Les muscles constituent 40 à 50% du poids total du corps.

Leur fonction principale consiste à produire du travail en se contractant. Parmi les autres fonctions, on peut citer l'important rôle qu'ils jouent dans la régulation thermique corporelle, le maintien de la posture et la stabilisation des articulations. Ces différentes fonctions sont remplies par les muscles grâce à leurs propriétés particulières qui sont l'excitabilité, la contractilité, l'extensibilité et l'élasticité [27].

#### 1. Anatomie du muscle squelettique :

Le muscle est constitué de milliers de cellules musculaires de forme cylindrique qu'on appelle les fibres musculaires. Plusieurs fibres musculaires forment un faisceau et plusieurs faisceaux forment l'ensemble du muscle. Chaque fibre musculaire est entourée par une fine couche de tissu conjonctif : l'endomysium qui la sépare des autres fibres. Le sarcolemme, situé sous l'endomysium, délimite le contenu cellulaire. De même chaque faisceau musculaire est entouré du péri-mysium, alors que l'épimysium entoure l'ensemble du muscle. Ces différentes enveloppes conjonctives se réunissent pour former un tissu dense et très solide : le tendon. Elles se sont entrelacées avec les fibres de l'os. Cet ensemble constitue donc un lien très solide entre le muscle et l'os [28].

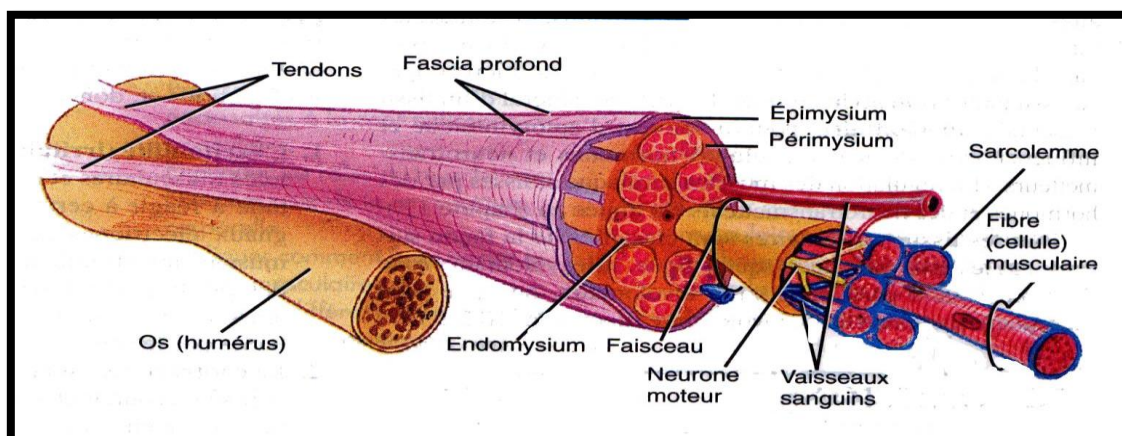


Figure 3 : Structure du muscle squelettique strié.

### 1.1. Composition chimique du muscle :

Le muscle squelettique est constitué d'environ :

- 75% d'eau.
- 20% de protéines.
- Le reste consiste en sels inorganiques et autres substances comme des phosphates riches en énergie, de l'urée, de l'acide lactique et divers minéraux, des enzymes et pigments, des ions des acides aminés, des graisses et des sucres. Les protéines musculaires les plus abondantes sont la Myosine, l'Actine et la Tropomyosine. Elles représentent respectivement 52%, 23% et 15% du contenu protéique musculaire [29].

### 1.2. Vascularisation du muscle :

Les muscles sont des organes richement vascularisés et leur vascularisation comprend :

- Le système artériel, qui alimente le muscle en oxygène et en nutriments nécessaires à la contraction (glucose, acide gras et acide aminé).
- Le système veineux qui permet de dissiper la chaleur produite par la contraction et de débarrasser le muscle de ses déchets (dioxyde de carbone et acide lactique) [29].

### 1.3. Innervation musculaire :

Les fibres sensibles, véhiculant de l'information depuis le muscle jusqu'au système nerveux central (moelle épinière et cerveau) comme la douleur, l'orientation du muscle ou du membre dans l'espace.

Les fibres motrices (motoneurones), véhiculant de l'information depuis le système nerveux central jusqu'au muscle.

La jonction entre la fibre motrice et la fibre musculaire s'appelle la jonction neuromusculaire ou la plaque motrice [29].

### 1.4. Ultrastructure du muscle :

#### ❖ la cellule musculaire ou myocyte (fibre) :

Lorsqu'on observe une fibre musculaire au microscope, on peut observer une alternance de bandes claires et de bandes sombres qui lui donnent un aspect strié. En langage technique les bandes claires sont dites isotropes, ce qui signifie qu'elles

laissent passer la lumière. Ces filaments fins sont constitués principalement d'actine et de Tropomyosine.

A l'inverse, les bandes sombres sont dites anisotropes ou bandes A, caractérisées par la présence simultanée de filaments fins et de filaments épais constitués de myosine.

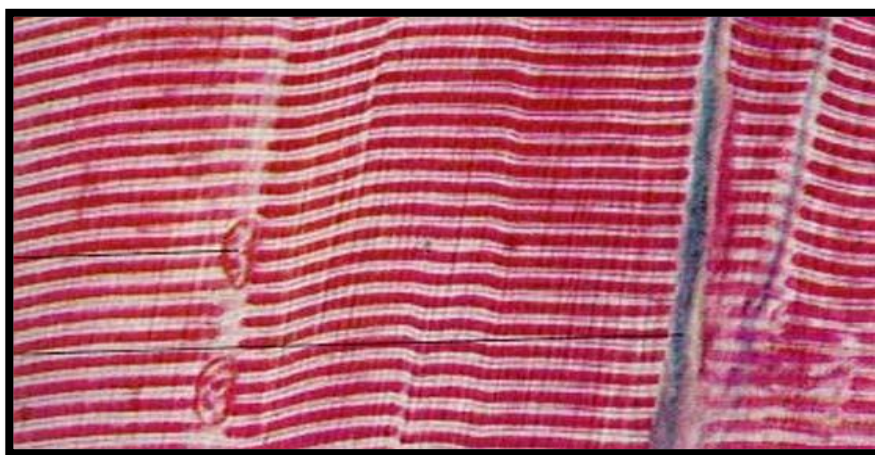


Figure 4 : Micrographie optique de la fibre musculaire squelettique.

La cellule musculaire s'étend d'une extrémité à l'autre du muscle ; elle est considérée comme une des cellules les plus longues de l'organisme. Elle est composée de :

❖ **Le sarcolemme :**

C'est la membrane cytoplasmique de la fibre musculaire, elle fusionne à chaque extrémité, avec le tendon qui s'insère dans l'os. Elle porte des récepteurs de neurotransmetteurs et d'hormones qui régulent les contractions musculaires [29]

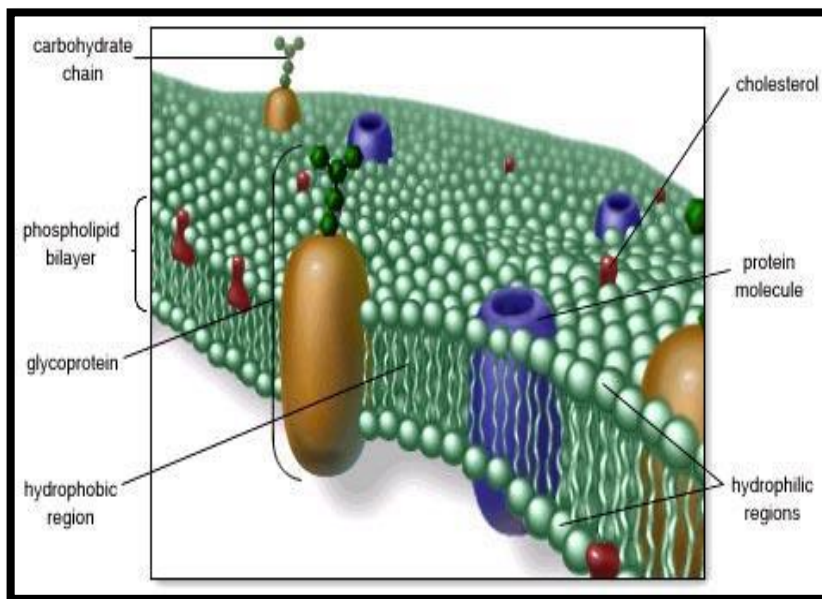


Figure 5 : Structure du sarcolemme.

❖ **Le sarcoplasme :**

C'est l'ensemble des éléments se trouvant dans la cellule, il comprend les éléments cellulaires habituels tels que : noyau, mitochondries, ribosomes en plus des organites plus spécifiques tels que : les myofibrilles et le réticulum sarcoplasmique [25].

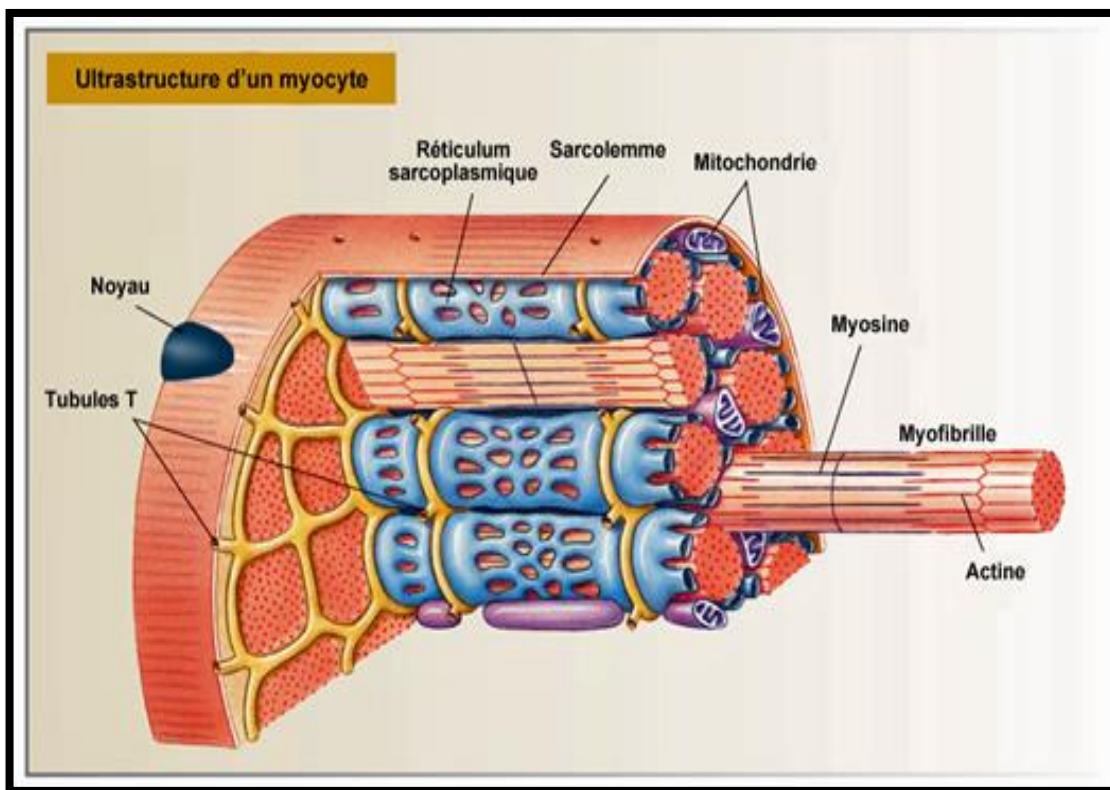


Figure 6 : Ultrastructure d'un myocyte.

### ❖ Les myofibrilles :

Les cellules musculaires sont des cellules où le cytosquelette est très élaboré. Dans chaque cellule, le cytosquelette s'agence en de nombreuses unités identiques appelées myofibrilles. Chaque myofibrille est constituée par une juxtaposition linéaire de sarcomères, mesurant 3µm environ, liés par leurs disques Z. Des filaments intermédiaires, constitués de desmine (protéine de 53 kDa), entourent les myofibrilles au niveau des disques Z du sarcomère. Ils rendent les myofibrilles solidaires les unes des autres et de la membrane de la cellule (géante) et réalisent l'alignement des sarcomères qui confère au muscle squelettique son caractéristique aspect strié en microscopie optique [22].

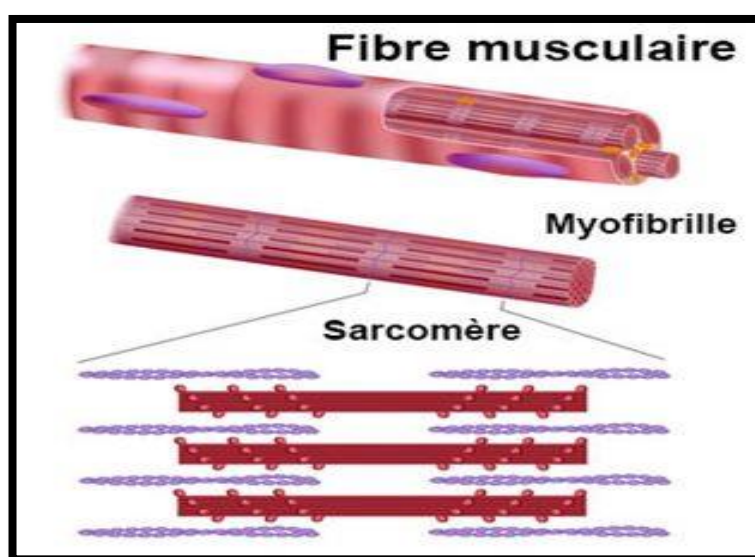


Figure 7 : Organisation des myofibrilles.

Ces myofibrilles comportent deux types de filaments qui coulissent les uns contre les autres : les filaments fins d'actine et les filaments épais de myosine.

- Les filaments fins :

Sont composés de plusieurs molécules globulaires sphériques d'actine formant une structure hélicoïdale et de 2 protéines : la tropomyosine et la troponine.

- Les filaments épais :

Sont composés de 2 filaments entrelacés de myosine dont une extrémité forme une tête globulaire appelée tête de myosine ou pont d'union (site actif) jouant un rôle très important lors de la contraction musculaire.

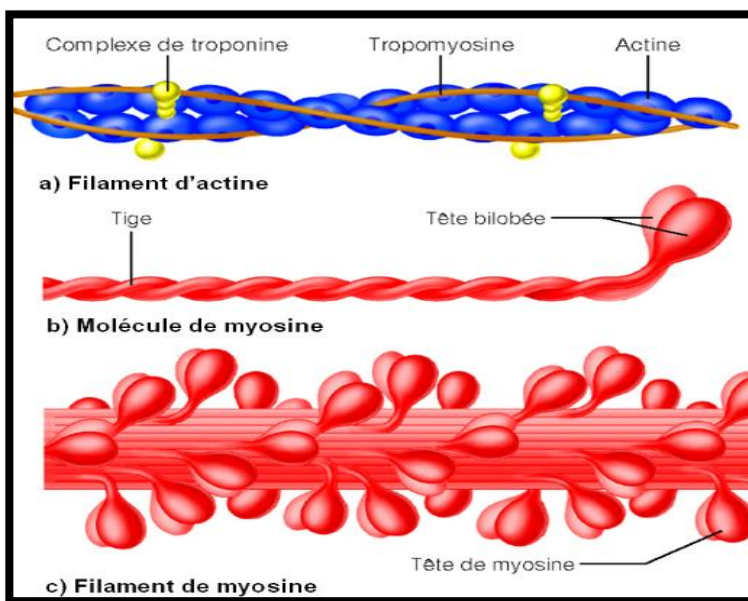


Figure 8 : Les filaments d'actine et de myosine.

- Le sarcomère :

C'est l'unité fondamentale de la myofibrille comprise entre 2 bandes Z ; la longueur des sarcomères varie en fonction des glissements des filaments fins d'actine dans le réseau des filaments épais de myosine au cours de la contraction musculaire.

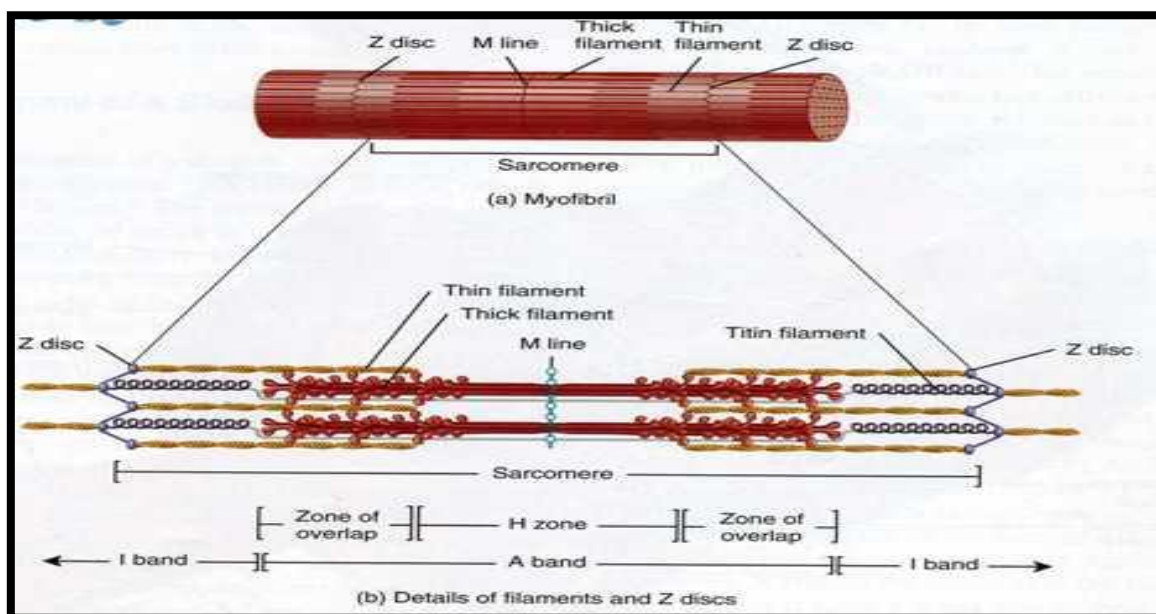


Figure 9 : Organisation des sarcomères permettant la contraction musculaire.

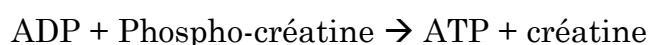


### 2. Le métabolisme musculaire :

Dans toutes les cellules, le catabolisme des substrats énergétiques (glucides, lipides et protéines) transfère de l'énergie à l'ATP (adénosine triphosphate). L'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi (groupement phosphoryle) transfère l'énergie aux fonctions cellulaires telles que les transports actifs transmembranaires, les réactions de synthèse moléculaire de l'anabolisme, le travail mécanique et les mouvements cellulaires.

Les fibres musculaires forment l'ATP grâce à trois filières énergétiques :

- Soit par le transfert du radical phosphoryle de la phosphocréatine à l'ADP



C'est la filière anaérobie de la créatine phosphate permise grâce à une enzyme spécifique au muscle la phosphocréatine kinase (CPK).

- Soit par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries ; c'est la filière aérobie ou respiratoire.
- Soit dans les conditions anaérobies par la phosphorylation du substrat dans la voie glycolytique ; c'est la filière anaérobie glycolytique [28,31].

### 3. Les pathologies musculaires :

Les myopathies regroupent toutes les troubles neuromusculaires dans lesquels le premier symptôme est la faiblesse musculaire due au dysfonctionnement des fibres musculaires, elles sont classées en [32] :

#### ❖ Myopathies congénitales MC :

Les MC sont un groupe génétiquement hétérogène de myopathies à début précoce qui sont classées en fonction des anomalies histopathologies retrouvées au niveau du muscle en :

- Myopathies avec structures de type « core ».
- Myopathies avec centralisation nucléaire.
- Myopathies avec agrégats protéiques ou inclusions.
- Myopathies avec variation de la taille des fibres [33, 34].

#### ❖ Dystrophies musculaires :

Sont des maladies caractérisées par l'atrophie et l'affaiblissement progressif des muscles volontaires qui contrôlent les mouvements du corps. [31] On distingue :

- Dystrophies liées au chromosome X.
- Dystrophies musculaires des ceintures LGMD.

- Dystrophies musculaires congénitales.
- Dystrophie musculaire facio-scapulo-huméral FSH.
- Myopathies distales [35,36].

### ❖ **Myopathies inflammatoires :**

Les myopathies inflammatoires ou myosites sont des maladies rares (touchent environ 6 à 7 personnes sur 100000) [39] ; elles sont dites auto-immunes mais ne sont pas héréditaires, caractérisées par une faiblesse musculaire et plus rarement des douleurs musculaires, selon le type des symptômes, les caractéristiques auto-immunes et l'aspect du tissu musculaire au microscope elles sont classées en plusieurs type [37,38] :

#### • **Polymyosite PM :**

Elle se caractérise par la survenue rapide et généralisée d'inflammation et de faiblesse musculaires [40] due à la présentation des fibres musculaires à leur surface des signaux anormaux caractéristiques d'un agent étranger [38].

#### • **Dermatomyosite DM :**

Dans ce cas on retrouve en plus de la faiblesse musculaire, une éruption cutanée rougeâtre caractéristique qui touche généralement la figure (les joues et les paupières), les coudes, les mains, les genoux et le haut du thorax [39].

#### • **Myosite à inclusion :**

Cette maladie montre la même atteinte générale du système immunitaire que la polymyosite, mais s'y ajoute toutefois une détérioration progressive des muscles caractérisée par l'accumulation de protéines anormales, absente dans la polymyosite [39].

#### • **Myosites virales :**

C'est le cas de pleurodynie appelée aussi maladie de Bornholm causée par le virus Coxsackie. Il y a aussi des myosites d'origine bactérienne (staphylococcus et streptococcus) qui surviennent généralement après une blessure ou parasitaire dues aux protozoaires, helminthes, ou des vers (la trichinose) [41].

### ❖ **Myopathies métaboliques :**

Ces maladies sont dues à un dysfonctionnement dans le métabolisme des glucides (glycogénoses), des graisses (lipidoses) et de la chaîne respiratoire (myopathies mitochondriales) [42].

### ❖ Syndromes myotoniques :

Ils affectent la capacité d'un muscle à se détendre après avoir été contracté et ils comprennent : [42]

- La dystrophie myotonique ou maladie de steinnert.
- Les syndromes myotoniques héréditaires.
- Le syndrome de Schwarz Jampel.

### ❖ Myopathies endocriniennes :

L'atteinte du tissu musculaire squelettique fait partie de la plupart des syndromes endocriniens comme les hyperthyroïdies, les hypothyroïdies, les hyperparathyroïdies, l'hypercorticisme... [42].

### ❖ Myopathies toxiques et médicamenteuses :

Les myopathies toxiques correspondent à une atteinte musculaire aiguë ou subaiguë survenue suite à l'exposition à une substance exogène nocive. Il s'agit d'entités très hétérogènes tant par les classes d'agents inducteurs que par les mécanismes physiopathologiques, la présentation clinique et le type d'atteinte histologique. Elles peuvent également être primitives ou révélatrices d'une pathologie musculaire sous-jacente en induisant sa décompensation.

Dans les classes médicamenteuses en causes on trouve les corticoïdes, les antipaludéens de synthèse, la Dpenicilamide et bien sur les hypolipémiants représentés par les deux classes les plus prescrites les Fibrates et les Statines [43].

## 4. Diagnostic des affections musculaires :

Le diagnostic d'une affection musculaire s'appuie sur la clinique, les examens biologiques, radiologiques et les analyses génétiques. Il nécessite la collaboration de nombreux professionnels (médecins spécialistes, radiologues, biologistes, généticiens...) [44].

### 4.1. L'interrogatoire et l'examen clinique :

Ils ont pour but de cerner les caractéristiques de la maladie en précisant :

- L'histoire de la maladie.
- Les signes cliniques évocateurs.
- Le siège de l'atteinte musculaire [44].

## 4.2. Le diagnostic biologique :

Il existe normalement dans le sérum d'un sujet sain, des enzymes à des taux relativement constants ; mais dès qu'un organe ou un tissu est lésé sous une influence quelconque (inflammation, infection.....), les enzymes solubles présents dans les cellules de ce tissu ou de cet organe franchissent les limites cellulaires, passent dans les liquides interstitiels puis dans le sérum, il en résulte une augmentation de taux des enzymes sériques dont la nature dépend de l'organe ou du tissu lésé et l'étendue des dégâts [45].

Dans le cas des myopathies, on note l'intérêt particulier du dosage des enzymes suivantes :

### 4.2.1. Créatine PhosphoKinase :

CK ou CPK enzyme essentielle au métabolisme musculaire [26] ; c'est un dimère composé de deux sous unités différentes M (muscle) et B (cerveau), trois isoenzymes sont présents dans les tissus humains [45] :

- L'isoenzyme CK-MM abondant dans les muscles squelettiques et à un degré moindre dans le muscle cardiaque.
- L'isoenzyme CK-BB est particulièrement abondant dans le cerveau.
- L'isoenzyme CK-MB essentiellement présent dans le myocarde et en très faible proportion dans les muscles squelettiques [45].

La créatine kinase catalyse la réaction de phosphorylation de la créatine par l'ATP et la transformation inverse de la créatine phosphate en créatine et ATP [46].

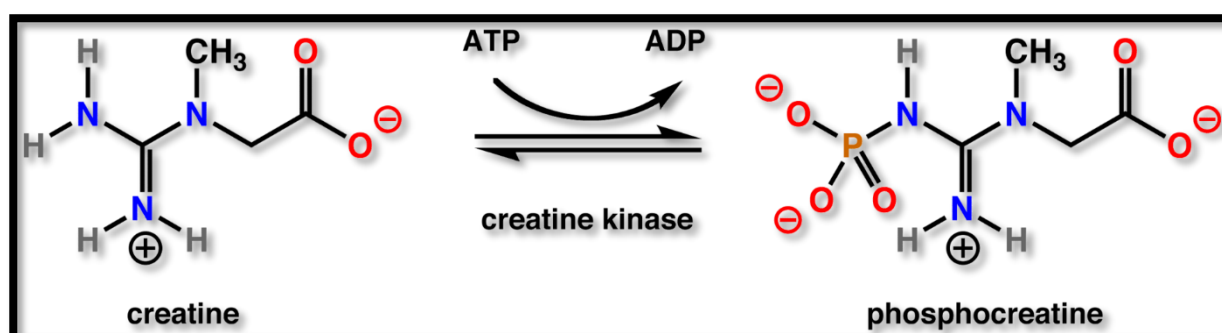


Figure 10 : Réaction de phosphorylation de la créatine.

#### ○ Valeurs normales :

Homme < 190 UI/l.

Femme < 170 UI/l.

#### ○ Variations physiologiques :

Une augmentation de l'activité CK totale est observée suite à un exercice physique intense [46].

### ○ Variations pathologiques :

Les tissus musculaires cardiaques et squelettiques sont riches en CK, tout processus pathologique perturbant l'intégrité de ces tissus provoque une augmentation de la CK [46].

### ✓ Au cours des maladies musculaires :

Un traumatisme musculaire (injection intramusculaire) peut conduire à une augmentation passagère et importante de CK [46].

Elle augmente dans les dystrophies musculaires progressives, les myopathies congénitales, les rhabdomyolyses et dans les autres types de maladies musculaires (polymyosite, dermatomyosite) [45].

### ✓ Au cours des maladies cardiaques :

Dans l'infarctus du myocarde les CK totale et CK-MB augmentent entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> heure après le début de la crise pour atteindre leur maximum vers la 36<sup>ème</sup> heure et reviennent à la normale vers le 3<sup>ème</sup> jour [45,46].

Il y a aussi une élévation des CK dans le cas de cardioversion, cathétérisme et chirurgies cardiaques [46].

### ✓ Autres causes :

- Les atteintes cérébrales.
- L'hypothyroïdie.
- Certains cancers (neuroblastome, adénocarcinome...).
- Divers médicaments, grossesse et accouchement [46].

### 4.2.2 Aldolase :

L'aldolase est une enzyme du métabolisme glucidique ; on trouve cette enzyme un peu partout dans l'organisme et il existe sous trois formes (trois iso-enzymes) :

La forme A : dite musculaire est prépondérante dans le cœur et les muscles striés.

La forme B : dite hépatique est prépondérante dans le foie mais aussi présente dans le rein et l'intestin grêle.

La forme C : dite cérébrale est localisée dans le cerveau, les globules rouges, les globules blancs et les tissus fœtaux [47].

Elle catalyse la réaction de scission du fructose-1,6-diphosphate en deux trioses phosphates :

Le 3-phospho-D-glycéraldéhyde et le phospho-dihydroxy-acétone [46].

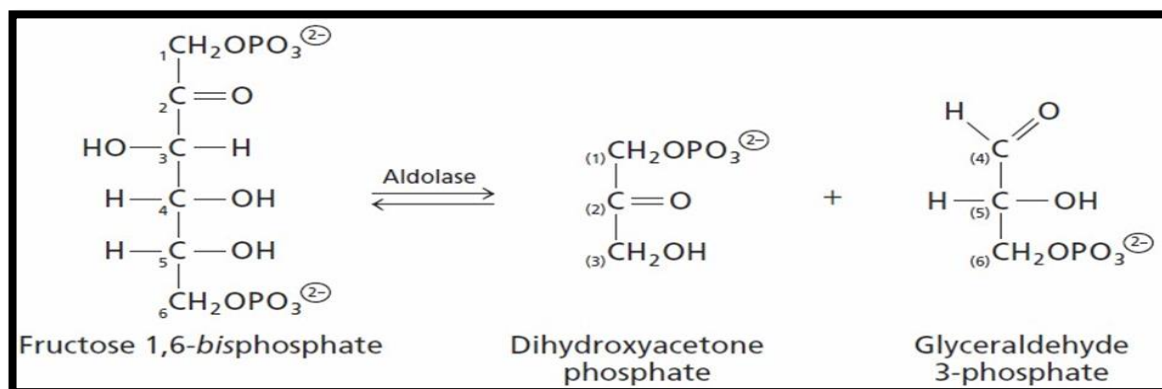


Figure 11 : Réaction de scission du fructose-1,6-diphosphate par l'aldolase.

○ Valeurs normales :

Chez l'adulte : 2 à 8 UI/l.

Chez l'enfant : 3 à 15 UI/l.

○ Variations physiopathologiques :

L'activité aldolasique du sérum augmente dans des affections très diverses :

✓ Au cours des myopathies :

L'aldolase est particulièrement élevée dans la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (plus de 10 fois la normale) [32].

✓ Au cours des myosites :

L'activité aldolasique est également augmentée au cours des atteintes dysimmunitaires des muscles striés, polymyosites, dermatomyosites et myopathies à inclusions [28].

✓ Infarctus du myocarde [28].

✓ Hépatome, cancer gastrique, intestinal... [28].

**4.2.3. Lactate déshydrogénase :**

La LDH est un enzyme composé de quatre sous unités H (cœur) et M (muscle), cinq iso enzymes sont présents et distribués dans de nombreux tissus :

• LDH 1 et LDH 2 : d'origine cardiaque, pulmonaire et érythrocytaire.

• LDH 3, LDH 4 et LDH 5 : d'origine hépatique et musculaire.

Cet enzyme catalyse de façon réversible la réaction de transformation du pyruvate en lactate [22,28].

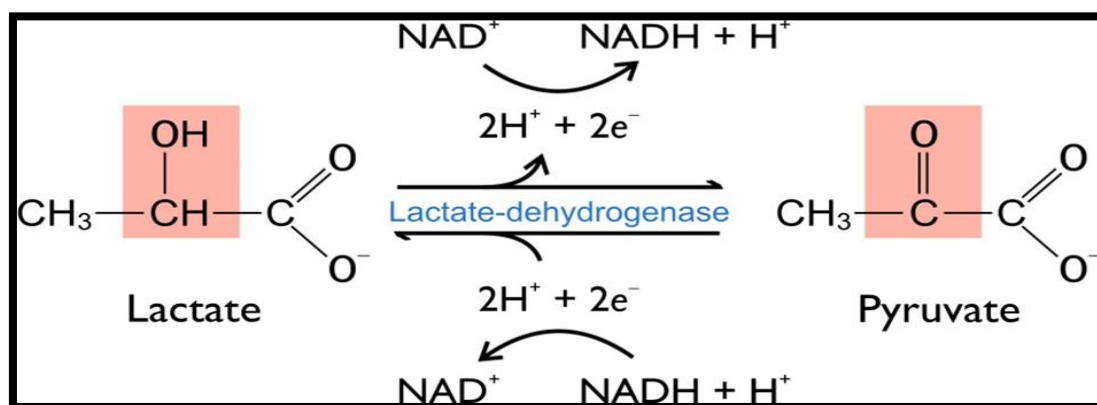


Figure 12 : Réaction de transformation du lactate en pyruvate par la LDH.

○ Valeurs normales :

VN= 50 à 470 UI/L.

○ Variations physiologiques :

Le taux de la LDH augmente au cours des dernières semaines de grossesse et au moment de l'accouchement mais dans ce cas la normalisation des valeurs est très rapide [28].

○ Variations pathologiques :

✓ Au cours des désordres hématologiques :

La plus forte augmentation de la LDH s'observe au cours des anémies pernicieuses et mégalo-blastiques. Dans ces cas, le retour à la normalité de la LDH constitue un indice sensible de l'efficacité du traitement.

Une augmentation de la LDH est aussi observée au cours des poussées aiguës d'une anémie hémolytique [28].

✓ Au cours des myopathies :

Certaines maladies musculaires peuvent s'accompagner d'une augmentation de la LDH comme les dystrophies musculaires, les polymyosites et les traumatismes musculaires. Au cours des cancers [28].

✓ Au cours des pathologies cardiovasculaires :

Infarctus du myocarde : l'augmentation de la LDH commence 8 à 10 h après l'installation des signes cliniques ; Les valeurs sont maximales 3 à 5 jours plus tard et le retour à la normale s'effectue en général dans les 10 à 15 jours qui suivent. Les valeurs pathologiques de la LDH persistent plus longtemps que celles de la CPK ou de la TGO.

IL y a aussi une augmentation du taux de LDH en cas d'embolie pulmonaire [28].

✓ Au cours des pathologies hépatobiliaires :

L'augmentation est nette dans l'hépatite toxique aiguë et l'hépatite obstructive et reste modérée dans l'hépatite virale et la mononucléose infectieuse [28].

**4.2.4. Les transaminases :**

❖ Aspartate amino-transférase (ASAT) ou transaminase glutaminique oxaloacétique (TGO) :

Distribuée dans divers tissus mais particulièrement répandue dans le cœur, le foie, les muscles squelettiques et les reins. Elle est localisée dans le cytosol (20%) et dans les mitochondries (80%) [44,45].

Elle catalyse la réaction de transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide α-cétoglutarique [28].

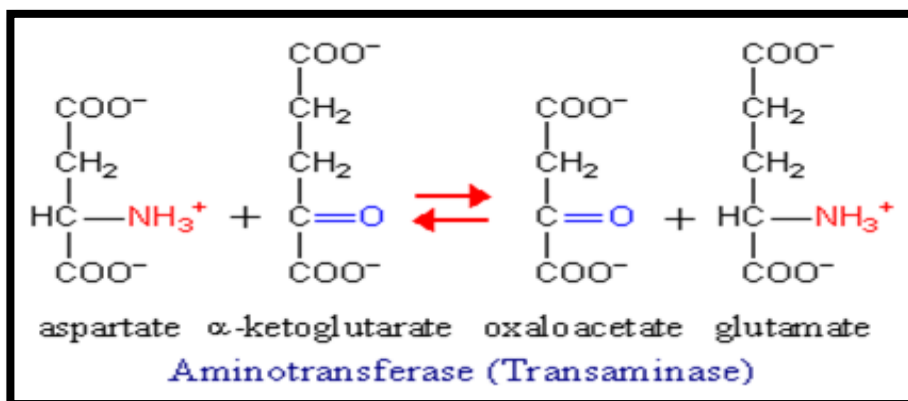


Figure 13 : Réaction du transfert d'un groupe amine de l'acide aspartique à l'acide α-cétoglutarique.

○ Valeurs normales :

Chez l'homme < 40 UI/l.

Chez la femme < 35 UI/l [46].

○ Variations pathologiques :

✓ Au cours des pathologies cardiaques : ASAT/ALAT > 1

L'augmentation de l'ASAT (TGO) dans l'infarctus du myocarde survient habituellement 6 à 8 heures après le début des signes cliniques pour atteindre une valeur maximale après 24 à 36 heures. Le retour à la normale se fait en général dans les 5 jours qui suivent [28].



✓ En pathologies musculaires :

Certaines myopathies et principalement la dystrophie musculaire progressive type Duchenne et dermatomyosite provoquent une élévation de l'ASAT jusqu'à 100 à 200 fois la normale [46,47].

✓ En pathologies hépatiques : ASAT/ALAT < 1

L'ASAT suit l'évolution de l'ALAT mais dans le cas du cancer primaire ou secondaire du foie il y a majoration souvent modérée des transaminases et l'augmentation porte alors davantage sur l'ASAT [47].

✓ Autres cas :

Certaines maladies parasitaires (trichinose).

Prise des médicaments.

L'alcool et l'exercice physique [47].

❖ Alanine aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamique pyruvique (TGP) :

Se trouve principalement dans le cytosol au niveau du foie et des reins et en plus faible quantité dans les cellules musculaires striées et les érythrocytes [46]. Elle catalyse la réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanine à l'acide α-cétoglutarique [27].

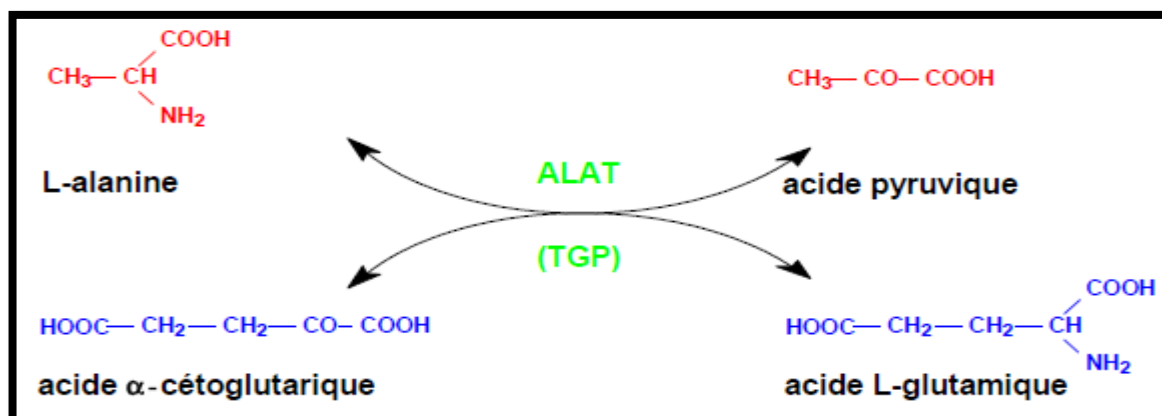


Figure 14 : Réaction de transfert d'un groupe amine de l'alanine à α-cétoglutarique.

○ Valeurs normales :

Chez l'homme < 40 UI/l.

Chez la femme < 35 UI/l.

- Variations pathologiques :

- ✓ En pathologie cardiaques :

La TGP n'est que peu ou pas augmentée [46].

- ✓ En pathologies hépatiques ALAT/ASAT>1

C'est le cas des hépatites virales, toxiques et alcooliques, les obstructions des voies biliaires, les cirrhoses et les tumeurs hépatiques [47].

- ✓ En pathologies musculaires ALAT/ASAT<1 :

En cas de cytolysse musculaires la TGP suit l'évolution de la TGO [47].

### **4.2.5. La myoglobine :**

C'est une hémoprotéine qui fixe l'oxygène et favorise sa diffusion dans le muscle squelettique et le myocarde [47].

- Valeurs normales :

Chez l'homme : 24-72 ng/ml.

Chez la femme : 19-51 ng/ml [47].

- Variations pathologiques :

Le taux de la myoglobine augmente en cas de :

- ✓ Traumatisme du muscle squelettique même minime, un traumatisme cardiaque ou un infarctus myocardique [37].

- ✓ Myopathies comme les dystrophies musculaires et les myosites [31].

- ✓ Les ischémies musculaires [31].

- ✓ Rhabdomyolyse [31].

- ✓ Insuffisance rénale [37].

### **4.3. Electroneuromyogramme ENMG :**

C'est un examen qui permet grâce à de fines aiguilles implantées dans le muscle d'enregistrer l'activité électrique d'un muscle dans différentes conditions au repos, après une contraction volontaire et après une stimulation électrique. ENMG permet aussi la mesure de la vitesse de la circulation du signal électrique dans les fibres nerveuses.

Si les troubles viennent du muscle, l'origine est myopathique ou myogène comme dans le cas des dystrophies musculaires progressives ou d'autres myopathies.

Si les troubles viennent du nerf moteur qui innerve le muscle l'origine est neuropathique ou neurogène [44].

### **4.4. L'imagerie musculaire :**

Trois techniques sont utilisées couramment avec pour objectif d'obtenir les images les plus informatives [44].

#### **4.4.1. L'imagerie par résonance magnétique IRM :**

L'IRM musculaire peut être réalisée sur le corps entier ou sur des segments du corps. Il tend à être de plus en plus utilisé en raison de la grande qualité des images obtenues et en particulier si on suspecte une composante inflammatoire associée à la myopathie [44].

#### **4.4.2. Le scanner :**

Il est mieux adapté aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs, et permet de visualiser le volume et la densité des muscles, la symétrie de l'atteinte ou la sélectivité de la zone touchée. L'inconvénient de cette technique réside dans l'exposition aux radiations ionisantes, ces examens sont donc limités au strict nécessaire [44].

#### **4.4.3. L'échographie :**

Peut apporter d'une manière non invasive et très rapide des informations diagnostiques utiles mais elle est réalisée difficilement sur l'ensemble des muscles [44].

### **4.5. La biopsie musculaire :**

Elle consiste à prélever dans une zone musculaire préservée (épaule, cuisse) un petit fragment de muscle (0,5 cm<sup>2</sup> environ). Ce geste chirurgical est effectué par un médecin, sous anesthésie locale, voire générale. Cette partie du fragment recueillie permet d'étudier la structure des cellules musculaires et leur contenu protéique. L'observation de la structure des fibres musculaires au microscope optique après coloration ou marquage (techniques histologiques), permet de voir si ces fibres sont abimées, en réparation, voire déstructurées [44].

### **4.6. Autres examens :**

D'autres examens permettent de savoir si d'autres organes sont atteints par la maladie ; des examens cardiologiques, respiratoires, ophtalmologiques...peuvent être pratiqués.

Si on suspecte une maladie métabolique (glycogénoses...), des tests ciblés seront prescrits comme une épreuve d'effort sur bicyclette ergonomique et un grip-test au niveau de l'avant-bras. Des dosages biologiques avant, pendant et après l'effort peuvent y être associés [44].

## **VI. Statines et myotoxicité :**

### **1. Les effets myotoxiques des statines :**

Il existe plusieurs niveaux de gravité des effets musculaires indésirables. On peut ainsi différencier trois stades :

Premier stade : purement infra clinique où les seules anomalies sont d'ordre biologique.

Deuxième stade : il existe en plus des anomalies biologiques, des signes cliniques (myasthénie, myalgie).

Troisième stade : rhabdomyolyse avec désordre biologique important accompagnant le tableau clinique [20,48].

#### **1.1. Anomalies biologiques :**

Comme toutes les atteintes musculaires, on peut observer une augmentation des enzymes musculaires (Créatine PhosphoKinase ou CPK, Lactate déshydrogénase ou LDH). On peut également observer une augmentation sérique d'autres enzymes comme l'aldolase, l'amylase ou les phosphatases alcalines.

L'augmentation des transaminases est moins importante et surtout non spécifique puisque d'autres tissus comme le foie, le rein, le cerveau, la muqueuse intestinale ont également une grande activité transaminasique.

L'élévation de la CPK associée à une augmentation de la gamma GT peut être observée, elle oriente vers une atteinte hépatique de type médicamenteuse [49].

#### **1.2. Signes cliniques :**

Elle est cliniquement caractérisée par une fatigabilité musculaire à la marche, à la montée d'escalier, à l'élévation des bras, accompagnée d'une faiblesse musculaire, d'une raideur des jambes et d'une modification de la démarche.

Elles se manifestent par une sensibilité musculaire douloureuse (épaules, bras, mains, mollets), des crampes musculaires et des parésies touchant les 4 membres et la région lombaire. Ces douleurs sont exagérées à la palpation. Il n'y a encore à ce stade aucun dommage sévère du muscle ni problème rénal.

Ces myopathies associant myasthénie et/ou myalgies peuvent être accompagnées d'une élévation marquée des enzymes musculaires et principalement des CPK dans leur fraction MM mais également d'une augmentation de l'aldolase et de la LDH [48].

### **1.3. Rhabdomyolyses :**

Une rhabdomyolyse est une destruction du muscle strié. L'altération membranaire de la cellule musculaire entraîne la libération de ses divers composants (enzymes, myoglobine, électrolytes) dans la circulation. Elle s'accompagne généralement :

- De contractures douloureuses des masses musculaires.
- De myoglobinurie.
- D'une élévation importante de l'activité sanguine des enzymes musculaires (CPK, aldolases, LDH) [50].

### **2. Physiopathologie :**

Les mécanismes cellulaires et moléculaires expliquant la myotoxicité reliée aux statines sont vraisemblablement complexes et restent encore peu compris. Principalement étudiés chez l'animal, en particulier les rongeurs, ces mécanismes seraient multifactoriels et toucheraient plusieurs systèmes physiologiques et voies de signalisation [51].

Deux mécanismes principaux ont été reconnus :

#### **2.1. Le mécanisme toxique :**

Avec de nombreuses hypothèses explorées :

✓ La toxicité mitochondriale est le mécanisme le plus souvent invoqué en raison de l'inhibition de la formation de Mévalonate, précurseur de l'ubiquinone (coenzyme Q10), cofacteur de la chaîne respiratoire mitochondriale [52].

Cette diminution de la synthèse de l'ubiquinone à partir du Mévalonate et des précurseurs isoprénoïdes entraîne un blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, l'ubiquinone ou coenzyme Q10 est une molécule qui a la capacité de cycliser entre une forme oxydée et une forme réduite ce qui permet le transfert des électrons d'un complexe enzymatique à l'autre (transfert du complexe I et II vers le complexe III) [53].

Le coenzyme Q10 est également très important dans le processus de neutralisation des radicaux libres. Lorsque les réserves de CoQ10 sont épuisées, l'organisme entre dans un cercle vicieux d'augmentation de radicaux libres, de perte d'énergie cellulaire et d'ADN mitochondrial endommagé menant à une installation progressive des symptômes [54].

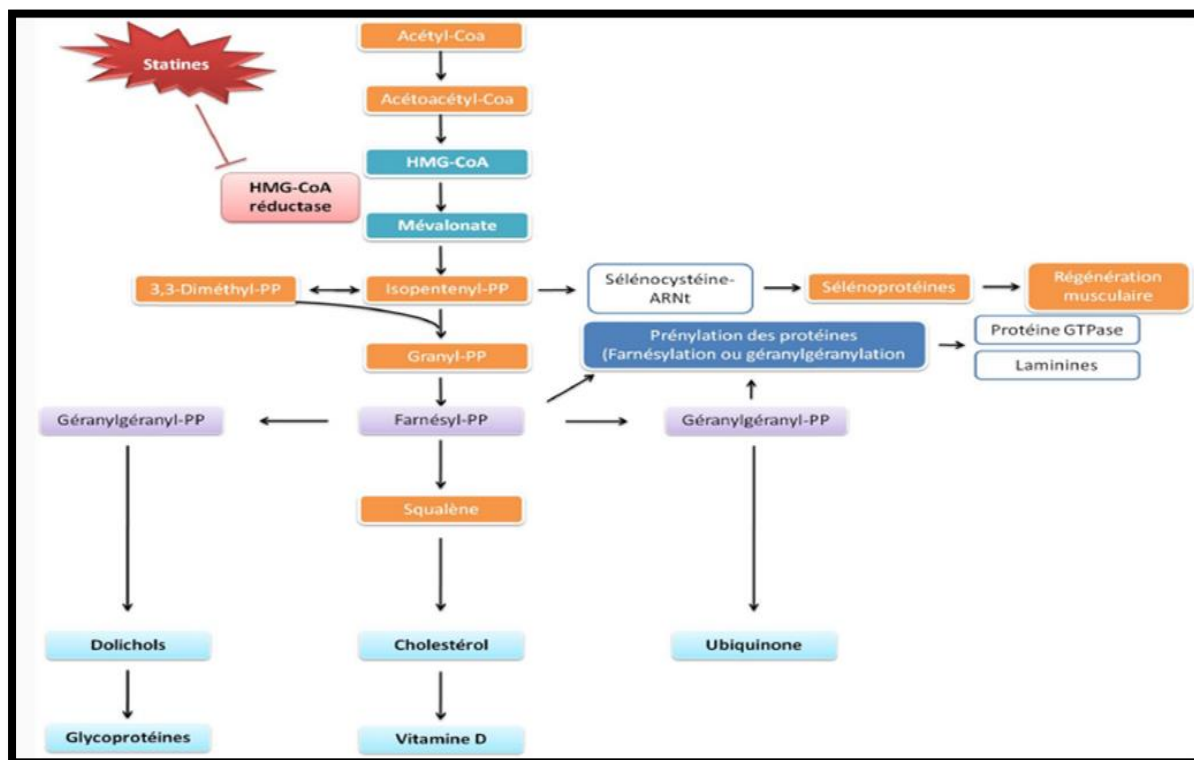


Figure 15 : Les différentes molécules inhibées par les statines.

✓ L'inhibition de la synthèse du Mévalonate aurait aussi pour effet de diminuer les concentrations de dolichols, d'ubiquinones et de protéines prénylatées. Ces différents composés participent respectivement à la croissance cellulaire et à la synthèse des glycoprotéines, à la réduction des taux d'acide carboxylique issu de la phosphorylation oxydative, et à la modulation de la transcription et du trafic intracellulaire. Leur inhibition pourrait donc perturber à la fois l'architecture et le métabolisme cellulaire [54].

✓ La diminution du cholestérol sarcolemmal et des isoprénoïdes par les statines pourrait contribuer à rendre les membranes cellulaires instables, influençant ainsi leur conduction ionique [37] et entraînant une perturbation de la fluidité de la membrane musculaire, ce qui peut expliquer la survenue de modification des propriétés électriques ou de phénomènes de nécrose [51].

✓ L'interaction avec le métabolisme calcique musculaire : [39] le traitement engendrerait également une hausse de l'activité des protéases dépendantes du calcium, les calpaïnes, la répression de la synthèse protéique et l'activation de la voie de dégradation ubiquitine /protéasome, ces voies de signalisation modulent l'équilibre protéique intracellulaire. Ces événements seraient accompagnés, et possiblement causés, par une perte de l'homéostasie calcique résultant d'une élévation chronique des concentrations de calcium cytosolique de repos, activant les voies cataboliques et apoptotiques, à l'origine d'atrophie et d'apoptose, et ce, particulièrement au niveau des fibres musculaires rapides. La perte d'homéostasie

calcique, et l'altération de la conduction ionique, pourraient favoriser les symptômes de crampes rencontrés chez des utilisateurs de statines [55].

✓ Il a récemment été mis en évidence une fréquence anormalement élevée de sujets porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote au sein des gènes de la myophosphorylase ou de la carnitine-palmitoyltransférase (CPT) II, parmi des patients ayant présenté des complications musculaires. Ces données suggèrent que l'apparition des complications musculaires chez certains patients pourrait être déclenchée par la présence d'un déficit enzymatique partiel sur l'une des différentes voies du métabolisme musculaire [40].

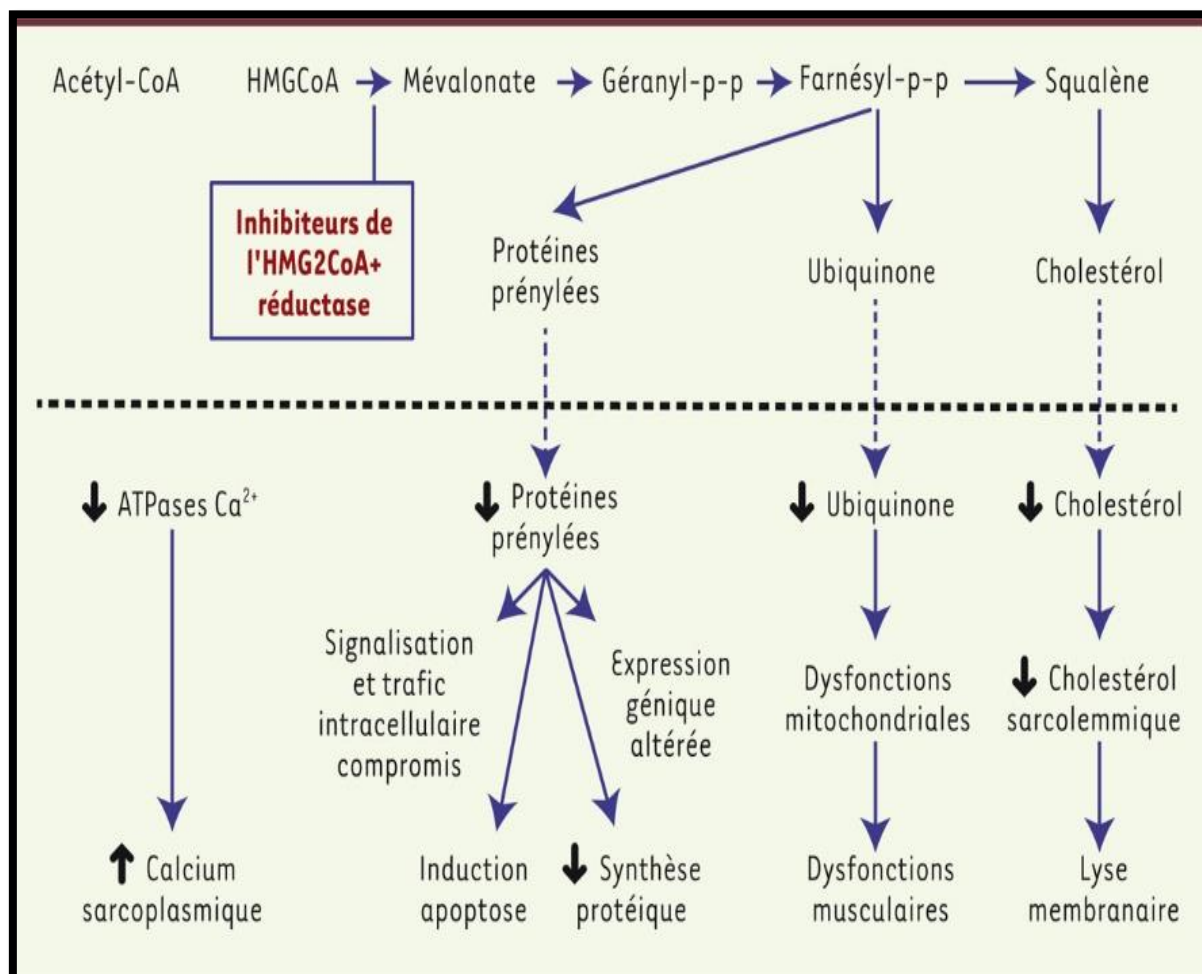


Figure 16 : Mécanismes de toxicité musculaires des statines.

✓ Au-delà des mécanismes d'action intracellulaires responsables des effets indésirables musculaires, les mécanismes de transport et d'élimination des statines dans l'organisme pourraient également être impliqués dans le risque de développer des effets délétères systémiques. Ces mécanismes musculaires et hépatiques pourraient être à l'origine de concentrations très variables, parfois très élevées, de statines plasmatiques chez des sujets recevant pourtant la même posologie. Cette concentration plasmatique des statines fragiliserait les cellules musculaires, augmentant ainsi le risque de développer les symptômes associés [56].

### **2.2. l'auto-immunité :**

De très rares myopathies nécrosantes auto-immunes décrites et des rares observations de polymyosites paraissant déclenchées par la prise d'hypocholestérolémiants et régressant après l'arrêt des traitements ont également été rapportées. Il est difficile de savoir s'il s'agit là de coïncidences ou de réelles associations [40].

Le processus inflammatoire pourrait être provoqué par l'exacerbation des phénomènes de nécrose musculaire physiologique induite par l'exercice, qui entraînerait secondairement une réponse immune inadaptée chez certains sujets prédisposés [40].

### **3. Les facteurs de risques des myopathies sous statines :**

On peut classer ces facteurs en facteurs endogènes et exogènes comme suit : [15]

#### **3.1. Les facteurs endogènes :**

##### **3.1.1 Les facteurs démographiques et anthropométriques :**

- L'âge avancé en particulier après 80 ans [54] : ces patients sont théoriquement plus à risque de présenter des problèmes musculaires sous statine, dus entre autres à l'altération de la fonction rénale, la sarcopénie, et la poly-médication [47].
- Le sexe féminin [54].
- Le petit poids corporel (IMC bas < 20) [54].
- L'ethnie asiatique. [54]

##### **3.1.2. Les antécédents :**

- ✓ Les sujets atteints personnellement ou ayant un membre de leurs familles atteint d'une maladie neuromusculaire ou une maladie musculaire génétique sont également considérés comme une situation à risque pour l'utilisation des statines. [34,54]
- ✓ Les sujets ayant déjà présenté des effets musculaires à la suite d'un traitement hypocholestérolémiant (par une autre statine ou un Fibrate) [34].
- ✓ Les maladies multi systémiques, atteignant surtout le foie ou le rein [43] :
  - L'insuffisance hépatique [38] : l'existence d'une hépatopathie peut engendrer une altération du métabolisme des statines et une augmentation de leur concentration sérique qui doit être prévenue par la prescription de petites doses [39].
  - L'insuffisance rénale [38] : elle peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique des médicaments ; même si les statines sont majoritairement métabolisées dans le foie, la pharmacocinétique de



certaines d'entre elles peut être significativement modifiée, nécessitant une adaptation de leurs posologies [54].

- ✓ Le diabète [54].
- ✓ L'hypothyroïdie [54].
- ✓ Le déficit en vitamine D [54] : les statines réduisent la capacité naturelle du corps à synthétiser la vitamine D active (1,25-dihydroxycholecalciférol), et une carence en vitamine D peut aboutir à une faiblesse musculaire proximale.
- ✓ Les antécédents d'augmentation des CK et crampes inexplicables.
- ✓ Le traumatisme et chirurgie importante [43].

### **3.1.3. Hygiène de vie :**

- ✓ Consommation excessive d'alcool.
- ✓ Consommation de jus de pamplemousse (> 250 ml/jour) ou de canneberge : L'absorption intestinale de certains médicaments est régulée dans les entérocytes par la présence d'un enzyme, le CYP3A4, couplé à un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp). Le CYP3A4 métabolise directement ces médicaments dans l'entérocyte, alors que la P-gp favorise leur rejet dans la lumière intestinale. Par leur effet inhibiteur puissant du CYP3A4, certaines substances (la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine), présentes dans le pamplemousse, entrent en compétition avec ce système, ce qui augmente l'absorption intestinale des médicaments substrats du CYP3A4. Les conséquences sont une majoration de leurs effets indésirables dose-dépendants, équivalant à un surdosage. Les médicaments à risque sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit. Il s'agit de la Simvastatine, et dans une moindre mesure l'atorvastatine [51].
- ✓ Activité physique intense.
- ✓ Toxicomanie [43].

### **3.1.4 Les facteurs génétiques :**

#### **3.1.4.1. La pharmacogénétique et intolérance aux statines :**

Les résultats présents ci-après correspondent uniquement à des travaux sur des liens possibles entre les mutations géniques et la survenue de myopathies :

- **OATP1B1 :**

Les organic anion transporting polypeptides (OATP) sont des protéines d'influx (dont l'OATP1B1) présentes au niveau des hépatocytes et interviennent dans la captation hépatique de différents médicaments, dont les statines. Plusieurs études ont été menées sur l'impact des polymorphismes génétiques des gènes codant pour ces protéines chez des patients traités par statines. Le gène SLCO1B1 est le plus étudié et il code pour l'OATP1B1. Les mutations les plus fréquemment observées de ce gène sont le Single Nucleotide Polymorphism (SNP) rs2306283 (codant pour l'allèle SLCO1B1\*1B), qui est associée à une augmentation de l'activité de l'OATP1B1, et le SNP rs4149056 (codant pour l'allèle SLCO1B1\*5), qui est

associe à une diminution de l'activité de l'OATP1B1 [44]. Globalement, les concentrations plasmatiques des statines sont plus élevées chez les patients porteurs de l'allèle C, ce qui peut expliquer le risque accru d'apparition d'une myopathie.

- Coenzyme Q10 :

Le CoQ10 nécessite au moins 13 gènes pour sa biosynthèse, et des mutations sur un de ces gènes (le gène COQ2) peuvent entraîner un déficit primaire en CoQ10 associé à une augmentation du risque de survenue de myopathies sous statines [42].

- CYP2D6 :

Certains polymorphismes de CYP2D6 entraînant une altération de son expression ou de son activité enzymatique ont été associés à une déficience du métabolisme des médicaments dont les statines [20].

En 2001, une étude clinique portant sur 88 patients traités par Simvastatine a mis en évidence une plus grande proportion d'arrêt de traitement chez les patients métaboliseurs lents, homozygotes pour le gène CYP2D6 [42].

### 3.1.4.2. La pharmacogénétique et augmentation des concentrations plasmatiques des statines :

Puisque l'augmentation des concentrations plasmatiques des statines est corrélée à une augmentation du risque de survenue de myopathies, il est important d'aborder également les travaux sur les liens entre mutations géniques et augmentation des concentrations de statines chez les patients [42].

- OATP1B1 :

Chez des patients homozygotes SLCO1B1\*5, l'exposition aux différentes statines est plus importante que celle observée chez des patients homozygotes wt : augmentation de 22.1 % pour le métabolite actif de la Simvastatine, de 14.4 % pour l'atorvastatine, de 90 % pour la pravastatine et de 87 % pour la Rosuvastatine [42].

- Glycoprotéine P :

Appartenant à la famille des transporteurs ABC (*ATP Binding Cassette*), la glycoprotéine P (P-gp) est une protéine d'efflux synthétisée par le gène ABCB1 et présentée au niveau du pôle canaliculaire des hépatocytes (ainsi qu'au niveau des reins, de l'intestin et de la barrière hématoencéphalique) [42].

Cette glycoprotéine transporte une large variété de substrats qui ont en commun d'être hydrophobes, neutres ou chargés positivement, et ont une masse moléculaire située entre 200 et 1800 Da. Les statines sont parmi les médicaments transportés par cette protéine [15].

La variabilité d'expression de la P-gp, résultant du polymorphisme du gène MDR1, a un impact sur l'absorption et la distribution des statines. Chez les patients avec des taux faibles de P-gp intestinale, la quantité de statine absorbée sera plus importante, et ainsi les concentrations plasmatiques [15].

- CYP3A4 :

Dans une étude récente, l'impact de l'allèle muté CYP3A4\*22 sur les concentrations plasmatiques de Simvastatine et de son métabolite actif a été étudié chez 555 patients. Les 42 patients porteurs de l'allèle CYP3A4\*22 présentaient des concentrations plasmatiques à la vallée plus élevées que les 513 patients wt, pour la Simvastatine (médiane : 1,6 versus 1,4 ng/ml, respectivement ;  $p < 0,01$ ) et pour son métabolite actif (médiane : 1,2 versus 1,0 ng/ml, respectivement ;  $p = 0,06$ ) [42].

- CYP3A5 :

Des études récentes montrent cependant clairement un lien entre certains polymorphismes de CYP3A5 et une variation de la pharmacocinétique de la Simvastatine et l'Atorvastatine ainsi que d'autres médicaments [20].

### **3.2. Les facteurs exogènes :**

- Liés au traitement :
  - ✓ Les doses élevées [43].
  - ✓ Co prescription de Fibrates eux-mêmes toxiques pour le muscle [43,45].
- Les interactions médicamenteuses :
  - ✓ Surtout avec les inhibiteurs ou substrats du CYP3A4/5 :  
Médicaments cardiaques : Amiodarone, Vérapamil et Diltiazem.  
Anti-infectieux : antifongiques (Kétoconazole et Itraconazole) ; macrolides (Erythromycine et Clarithromycine) ; inhibiteurs de la protéase ; Néfazodone ; Warfarine...

**4-Diagnostics différentiels des myalgies :**

Tableau 4 : Diagnostic différentiel des myalgies.

Myalgies	Élévation des CPK
Exercice physique, traumatisme	Exercice physique, traumatisme,
Virose	crampes
Déficit en vitamine D	Virose
Dysthyroïdie	Hypothyroïdie
Cushing ou insuffisance rénale	Ethnie asiathique.
Hyperparathyroïdie	Alcoolisme
Myopathies	Myopathies métaboliques
Fibromyalgie	Idiopathique
Polyarthrite rhumatoïde, lupus	Cocaïne, amphétamine,
Poly-myosite	neuroleptiques
AOMI	
Tendinopathies	
Iatrogénie : corticoïdes,	
neuroleptiques, antirétroviraux,	
cocaïne, amphétamine	

- ✓ Une myopathie due aux statines est suspectée lorsqu'un patient rapporte des signes musculaires (myalgies, faiblesse musculaire, crampes, etc.) après l'instauration du traitement.
- ✓ La première étape de diagnostic et de prise en charge consiste à détailler les manifestations cliniques et à confirmer le lien chronologique entre le début du traitement et l'apparition des signes cliniques musculaires. La réévaluation des facteurs de risque est très utile. Elle permet de mettre en évidence une éventuelle prédisposition aux myopathies qui n'a pas été relevée avant l'instauration du traitement.
- ✓ Des antécédents d'exposition et un examen clinique complet doivent être menés à la recherche des étiologies réalisant une symptomatologie similaire ; ces étiologies comprennent des exercices physiques intenses, des traumatismes, des chutes, des accidents, des infections, des maladies inflammatoires et des expositions à d'autres agents qui peuvent eux-mêmes être à l'origine de la symptomatologie observée (abus d'alcool, drogues illicites [cocaïne, amphétamines, héroïne, etc.]
- ✓ En l'absence de toute autre étiologie, un bilan biologique devrait être demandé incluant les taux de la CPK qui permettent l'évaluation de la gravité des dommages musculaires. Il est raisonnable d'envisager le dosage de la TSH car une hypothyroïdie prédispose aux myopathies induites par les statines et représente une cause fréquente des états d'hypercholestérolémie et d'élévation de CPK sérique.

- ✓ Les niveaux de la 25-hydroxyvitamine D devraient être mesurés car la carence en cette vitamine peut être à l'origine de myalgies et de faiblesses musculaires [55].

### **V. conduite à tenir devant un symptôme musculaire sous statine :**

En pratique, on réalisera un dosage de CPK :

- Si la CPK est augmentée au-delà de 5 fois la normale, le traitement doit être interrompu.
- Si les signes musculaires entraînent une gêne fonctionnelle quotidienne importante, un arrêt du traitement doit être envisagé, même si la CPK est inférieure à 5 fois la normale, en effectuant un test d'arrêt-réintroduction pour vérifier l'imputabilité de myalgies.

A distance de l'arrêt, si le rôle de la statine dans la survenue des myalgies est confirmé, trois alternatives sont possibles :

Réintroduire une autre statine, sous surveillance, et en augmentant progressivement les doses, puis, si nécessaire (réapparition de douleurs musculaires), employer l'Ezétimibe qui est indiqué en monothérapie en cas d'intolérance aux statines...mais des douleurs musculaires ont été rapportées également avec ce médicament, discuter de l'utilisation d'autres hypolipémiants : Fibrates, Cholestyramine [56].

#### **1. Prévention des effets indésirables :**

Une élévation des transaminases survient chez environ 2% des sujets traités et apparaît généralement 3 à 12 mois après le début du traitement. Cette élévation est lentement réversible à l'arrêt du traitement. Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent donc être pratiquées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une altération hépatique.

La surveillance des transaminases sera plus fréquente en cas de prescription de doses plus élevées. En cas d'élévation des transaminases ALAT ou ASAT, une surveillance s'impose jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, il est nécessaire d'interrompre le traitement. L'Atorvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant un antécédent de maladies hépatiques [57].

Des élévations légères et transitoires de la créatine phosphokinase (CPK) d'origine musculaire ont été communément observées chez les patients recevant de la Simvastatine, mais elles n'ont habituellement pas de retentissement clinique. Devant des signes évocateurs (douleur musculaire inexplicée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire), un dosage de la CPK d'origine musculaire sera pratiqué. Une atteinte musculaire doit être suspectée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une

élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieurs à 5 fois la normale). Dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. Une rhabdomyolyse avec atteinte rénale secondaire à la myoglobinurie a été rapportée avec des médicaments de cette classe. Le traitement par une statine devrait également être interrompu ou arrêté chez les patients ayant un facteur prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, perturbations métaboliques, endocriniennes ou électrolytiques sévères, épilepsie non contrôlée) [58].

### **2. Les mesures de précaution pour limiter les risques des complications musculaires survenant au cours d'un traitement hypolipémiant :**

- ✓ Les principales mesures permettant de restreindre les risques de complications musculaires sont de limiter les prescriptions d'hypolipémiant chez les patients ayant un terrain à risque.
- ✓ Respecter des contre-indications médicamenteuses, ainsi que d'éviter, dans la mesure du possible, les associations de statines et de Fibrates.
- ✓ L'arrêt des statines n'est pas nécessaire lorsque les myalgies restent supportables ou si le taux de CPK est inférieur à 5 fois la normale.
- ✓ En revanche, si les douleurs deviennent invalidantes ou si le taux de CPK s'élève à plus de 1 000 UI/l au repos, l'arrêt du traitement est inévitable.
- ✓ La réintroduction d'un traitement hypolipémiant reste possible après normalisation des anomalies cliniques ou biologiques, en s'orientant vers le choix d'une autre statine ou d'une autre classe d'hypolipémiant.
- ✓ Lorsque des douleurs musculaires ou une élévation importante du taux de CPK (> 3N) persistent après plusieurs mois d'arrêt du traitement, un bilan neuromusculaire au sein d'une consultation spécialisée est nécessaire. Choix d'une autre statine ou d'une autre classe d'hypolipémiant.
- ✓ supplémentation en coenzyme Q10 protecteur contre le stress oxydant induit par les statines [59,60].

# Partie pratique

### **I. Objectif :**

Examiner la relation entre la présence d'atteintes musculaires et la prise de traitements hypolipémiant à base d'inhibiteurs d'HMG CoA réductase en évaluant la fréquence et le type des signes musculaires cliniques et biologiques, rapportés par les patients et observés au laboratoire pendant le traitement par les statines dans une population Blidéenne.



### II. Matériel et méthodes :

#### 1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective de type transversale étiologique, menée sur une période allant de Janvier au Mai 2018.

Notre travail a été réalisé au niveau du :

- Service de consultation de cardiologie et de médecine interne, unité Frantz Fanon, CHU Blida.
- Laboratoire des urgences médico-chirurgicales (UMC), unité Franz Fanon, CHU Blida.

#### 2. Population étudiée :

Durant notre étude nous avons colligé une population de sujets âgés de 21 ans et plus, divisée en deux groupes :

- Groupe I : composé de patients sous statines depuis au moins trois mois en vue d'une prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Groupe II : composé de patients n'ayant jamais été mis sous un traitement à base de statines.

Tous les patients ont été informés du déroulement de l'étude. Un consentement verbal a été obtenu auprès de tous les patients inclus.

##### ➤ Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude tous les sujets qui présentent :

- Antécédents personnels myopathiques ou neurologiques.
- Antécédents de polytraumatisme ou de chirurgies récentes pendant le mois précédant le début de l'étude.
- Cancer, chimio ou radiothérapie en cours.
- Grossesse ou accouchement durant les trois derniers mois.
- Patients hémiplésiques, tétraplésiques ou amputés d'un ou de plusieurs membres inférieurs ou supérieurs.
- Patients hospitalisés.
- Patients ayant fait un exercice physique intense pendant les 15 jours qui précèdent le début de l'étude.
- Patients n'ayant pas accepté de participer à l'étude.

#### 3. Matériel :

- ✓ Automate de biochimie de marque Pictus 200.
- ✓ Automate de biochimie de marque Selectra PRO M.
- ✓ Spectrophotomètre.
- ✓ Ionogramme de marque Phox plus.
- ✓ Centrifugeuse.
- ✓ Bain Marie 37°C.
- ✓ Pipettes automatiques.
- ✓ Balance et toise de taille et murale.

### 4. Méthodes :

#### 4.1. Fiche d'enquête :

Une fiche d'enquête (Annexe XVII) a été établie pour chaque patient rassemblant sous forme d'un questionnaire les renseignements suivants :

- Caractéristiques sociodémographiques :
  - Age.
  - Sexe.
  - Ménopause : définie par une aménorrhée d'au moins 12 mois.
- Antécédents personnels de :
  - HTA : définie par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg, ou une prise d'antihypertenseurs [61].
  - Diabète : défini par deux dosages à jeun de la glycémie >1,26 g/l, un seul dosage de glycémie de la journée >2 g/l, ou une prise d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline [62].
  - Dyslipidémie : définie par une perturbation documentée du profil lipidique ; hypercholestérolémie et ou hypertriglycémie, ou une prise d'hypolipémiants [62].
  - Antécédents d'évènements cardiovasculaires majeurs : insuffisance cardiaque, IDM et AVC.
  - Dysthyroïdie : définie par une perturbation de la fonction thyroïdienne de type :
    - ✓ Hypothyroïdie : définie par une insuffisance de la sécrétion des hormones thyroïdiennes [63].
    - ✓ Hyperthyroïdie : définie par une production anormalement élevée d'hormones par la glande thyroïde [63].
  - Rhumatisme : défini par une affection douloureuse, aiguë ou chronique des articulations et/ou d'autres tissus [64].
  - Maladie de système : définie par un dysfonctionnement du système immunitaire [65].
  - Goutte : définie par une capacité insuffisante à éliminer l'acide urique et qui se manifeste par des douleurs articulaires [66].
- Caractéristiques anthropométriques :
  - ✓ Poids et taille : utilisés pour calculer l'indice de masse corporelle « IMC » par la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}.$$

Les sujets ont été classés comme suit :

IMC [18.5 – 24.9].....Sujet normal.

IMC [25 - 29.9] .....Sujet en surpoids.

IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> .....Sujet obèse [61].

- ✓ TT : l'obésité abdominale a été définie selon les seuils de National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII, 2002) :

Homme > 102 cm.

Femme > 88 cm [61].

➤ Hygiène de vie :

- ✓ Intoxication tabagique : définie par une consommation de tabac (fumé ou mâché).

### 4.2. Dosage biochimique :

En plus d'une fiche de renseignement soigneusement remplie, tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un bilan biochimique sanguin.

#### 4.2.1. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la consultation de cardiologie et de médecine interne, unité Frantz Fanon Blida, par ponction veineuse au pli du coude chez des sujets, après au moins 12 heures de jeûne.

Le recueil sanguin a été fait dans des tubes de 5 cc contenant un anticoagulant : héparine de lithium, les échantillons ont été acheminés aussitôt après le prélèvement au laboratoire des UMC. Avant l'analyse, les plasmas ont été séparés des culots globulaires par centrifugation à 4000 tr/min pendant deux minutes afin d'éviter l'hémolyse et la glycolyse.

#### 4.2.2. Dosage biochimique :

Pour tous les patients des deux groupes, ont été réalisés les dosages suivants :

- Glycémie à jeun.
- **Bilan musculaire :** Créatine phosphokinase (CPK), lactate déshydrogénase (LDH), Aspartate amino-transférase (ASAT).
- **Bilan lipidique :** Cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL (HDLc). Le cholestérol LDL (LDLc), VLDL, cholestérol non HDL et indice athérogène ont été calculés.
- **Bilan rénal :** créatinine, urée et acide urique. Le débit de filtration glomérulaire DFG a été calculé par la formule MDRD.
- **Bilan hépatique :** alanine 2 oxoglutarate amino-transférase (TGP), gamma glutamyl transférase (GGT) et phosphatases alcalines (PAL).
- **Ionogramme sanguin :** sodium et potassium.

### 4.2.3. Méthodes de dosage des paramètres sanguins :

#### 1. Dosage de glucose :

Principe : Méthode enzymatique à la glucose oxydase.

Glucose + O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  acide gluconique + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Enzyme «E» : glucose oxydase)

2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Phénol + 4Amino-antipyrine  $\longrightarrow$  quinone imine rose + 4 H<sub>2</sub>O

(E : peroxydase)

Longueur d'onde  $\lambda = 505$  nm (492-550).

Valeurs de référence :

Sérum, plasma : 0,7-1,1 g/l.

#### 2. Bilan musculaire :

Dans le but de rechercher une éventuelle atteinte musculaire, ont été dosées les enzymes d'origine musculaire suivantes :

##### 2.1. CPK totale : créatine phospho-kinase :

Principe : méthode de dosage enzymatique décrite par Oliver, modifiée par Rosalki puis par Szasz.

Créatine phosphate + ADP  $\longrightarrow$  Créatine + ATP (E : CK)

D-glucose + ATP  $\longrightarrow$  ADP + G-6- phosphate (E: HK)

G-6-phosphate + NADP<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  6-phosphogluconate + NADPH + H<sup>+</sup> (E: G6-PDH)

L'augmentation de l'absorbance mesurée à 340 nm est proportionnelle à l'activité CK dans le sérum.

Valeurs de références : Homme <190UI/l.

Femme <170 UI/l.

##### 2.2. LDH :

Principe : méthode cinétique dans l'UV.

Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate par le NADH, selon la réaction suivante :

Pyruvate + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  L-lactate + NAD<sup>+</sup> (E : LDH)

La vitesse de diminution de la teneur en NADH dans le milieu déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de la LDH dans l'échantillon testé.

Valeurs de référence : 50-470UI/l.

### 3. Bilan lipidique :

Pour vérifier l'effet du traitement hypolipémiant et évaluer le risque athérogène on a dosé les différents composants du bilan lipidiques standard :

#### 3.1. Cholestérol total :

Principe : Méthode enzymatique colorimétrique (CHOD-PAP).

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique des esters du cholestérol, puis oxydation du cholestérol libre.

L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrines en présence du phénol et de la peroxydase.

Esters de cholestérol + H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  Cholestérol + Acide gras  
(E : cholestérol estérase).

Cholestérol + O<sub>2</sub>  $\longrightarrow$  Cholesténe-4-one-3 + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (E: Cholestérol oxydase).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Phénol + Amino-4-antipyrine  $\longrightarrow$  Quinoneimine rose + H<sub>2</sub>O  
(E : peroxydase)

Longueur d'onde :  $\lambda=505$  nm (500-550).

Valeurs souhaitables :

Sérum, plasma : 1,4 à 2,0 g/l.

#### 3.2. Triglycérides :

Principe : Méthode enzymatique colorimétrique (GPO-PAP).

Triglycérides  $\longrightarrow$  Glycérol +acides gras (E : Lipoprotéine lipase).

Glycérol + ATP  $\longrightarrow$  Glycérol-3-P + ADP (E : Glycérokinase, Mg<sup>2+</sup>).

Glycérol-3-P + O<sub>2</sub>  $\longrightarrow$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Dihydroxyacétone-P (E : glycérol3P oxydase).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Amine-4-antipyrine + chloro-4-phenol  $\longrightarrow$  Quinone rose +H<sub>2</sub>O  
(E : Peroxydase).

Longueur d'onde :  $\lambda=505$  nm (490-550).

Valeurs souhaitables : 0.5-1.5 g/l.

#### 3.3. HDL cholestérol :

Principe : Méthode colorimétrique directe qui utilise un :

Détergent qui libère la fraction HDL par solubilisation. Un poly-anion stabilise les lipoprotéines (VLDL, LDL et chylomicrons) par adsorption, les quelles ne peuvent pas réagir avec le complexe enzymatique.

Cholestérol estérase et cholestérol oxydase qui réagissent avec la fraction cholestérol HDL.

Valeurs souhaitables :

HDLc : > 0.4 g/l.

### 3.4. LDL cholestérol :

#### Principe :

La formule de Fried wald a été utilisée pour le calcul de la fraction cholestérol LDL, à condition que la triglycéridémie n'excède pas 3.5 g/l.

$$\text{LDLc} = \text{CT} - [(\text{TG}/5) + \text{HDLc}]$$

Valeurs souhaitables : < 1g/l.

## 4. Bilan hépatique :

Afin de déterminer une éventuelle atteinte hépatique susceptible d'être à l'origine d'une augmentation des enzymes sériques, les paramètres suivants ont été dosés :

### 4.1. GOT/ASAT (aspartate 2 oxoglutarate amino-transférase) :

Principe : Dosage cinétique de l'activité aspartate amino-transférase.

L-Aspartate + 2-Oxoglutarate  $\longrightarrow$  Oxalacetate + L-Glutamate. (E : ASAT).

Oxaloacétate + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  malate + NAD<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O

(E : Malate déshydrogénase).

La diminution de l'absorbance à 340 nm est directement proportionnelle à l'activité de l'ASAT dans l'échantillon.

Valeurs de référence : <45 UI/l.

### 4.2. GPT/ALAT (alanine 2 oxoglutarate amino-transférase) :

Principe : Dosage cinétique de l'activité alanine amino-transférase.

L-Alanine + 2-oxoglutarate  $\longrightarrow$  Pyruvate + L-Glutamate (E : ALAT).

Pyruvate + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  Lactate + NAD<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O (E : LDH).

La diminution de l'absorbance à 340 nm est directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT.

Valeurs de référence : <45 UI/l.

### 4.3. Gamma glutamyl transférase (GGT, $\gamma$ -GT) :

Principe : Méthode cinétique colorimétrique.

$\gamma$ -L-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide + Glycylglycine  $\longrightarrow$   $\gamma$ -L-glutamyl-glycylglycine + acide 2-nitro-5-aminobenzoïque. (E : GGT)

Le taux de formation d'acide 2-nitro-5-aminobenzoïque, est proportionnelle à la concentration catalytique de la  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon.

Longueur d'onde  $\lambda=405$  nm.

Valeurs de référence :

Hommes : 11-37 UI/l.

Femmes : 07-24 UI/l.

#### 4.4. Phosphatase alcaline (PAL) :

Principe : Méthode cinétique colorimétrique conformément à l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines (IFCC).

p-Nitrophénylphosphate + AMP  $\longrightarrow$  p-Nitrophénol + phosphate (E : PAL).

La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminée de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon.

Longueur d'onde :  $\lambda= 405$  nm.

Valeurs de référence : Adultes : 26-117 UI/L.

### 5. Bilan rénal :

#### 5.1. Dosage de la créatinine sanguine :

Principe : Méthode de Jaffé non compensée ; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique.

La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde :  $\lambda= 492$  nm (490-510).

Valeurs de référence :

Homme : 7-14 mg/l.

Femme : 6-11 mg/l.

#### 5.2. Débit de filtration glomérulaire :

La formule utilisée pour l'estimation du DFG était celle de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation) .

La valeur du DFG permet de classer la fonction rénale dans l'une des catégories suivantes :

Tableau 5 : Classification de la fonction rénale selon le DFG.

Stade	DFG	Définition
1	≥90	MRC* avec DFG normal ou augmenté
2	60-89	MRC* avec DFG légèrement diminué
3 A	45-59	IRC** modérée stade A
3 B	30-44	IRC modérée stade B
4	15-39	IRC sévère
5	<15	IRC terminale

\*Maladie rénale chronique si protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

\*\* IRC : Insuffisance rénale chronique.

Le DFG a été calculé par un logiciel en ligne via le site :

<http://www.sfnfdt.org/sn/eservice/calcul/eDFG/.htm>.

### 5.3. Dosage de l'urée :

Principe : Méthode Berthelot.

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase, en présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate pour donner un dérivé indo phénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

Urée + H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  2NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + CO<sub>2</sub> (E: Uréase).

2NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + salicylate + hypochlorite  $\longrightarrow$  dérivé indo phénolique.

Longueur d'onde : λ= 580 nm.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l.

### 5.4. Dosage de l'acide urique :

Principe : Méthode enzymatique colorimétrique.

Acide urique + 2HO<sub>2</sub> + O<sub>2</sub>  $\longrightarrow$  Allantoïne + CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (E: Uricase).

2HO<sub>2</sub> + Amino-4-antipyrine + dichloro-2-4Phénolsulfonate  $\longrightarrow$  quinone rose +

4HO<sub>2</sub> (E : Peroxydase).

Longueur d'onde : λ= 510 nm (490-550).

Valeurs de référence :

Femmes : 25-60 mg/l.

Homme : 34-70 mg/l.



### 6. Ionogramme sanguin :

Principe : Potentiométrie :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$ .

Utilise une électrode spécifique /sélective aux ions (ISE) ; qui mesure la différence de potentiel créée par la présence des ions dans la solution.

Valeurs de référence :

$\text{Na}^+$  : 137-145 mmol/l.

$\text{K}^+$  : 3.6-5 mmol/l.

**III. Résultats et discussion :**

**1. Analyse descriptive :**

**1.1. Population :**

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 263 patients divisés en deux groupes :

- Groupe I : composé de 213 patients sous statines.
- Groupe II : composé de 50 patients n'ayant jamais été mis sous statines.

**1.2. Données démographiques :**

**1.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe :**

La répartition de la population étudiée en fonction du sexe montre une égalité dans les fréquences avec un sexe ratio = 1.02 (F/H).

La distribution du sexe diffère significativement entre les deux groupes sous et sans statines, les sexe-ratios sont respectivement 0.82 et 2.84 (p=0.0001).

Tableau 6 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Sexe		Sous statines	Sans statines	Total	p
Homme	n	117	13	130	<b>0.0001</b>
	%	54.9	26	49.4	
Femme	n	96	37	133	
	%	45	74	50.6	

p : test Chi<sup>2</sup>

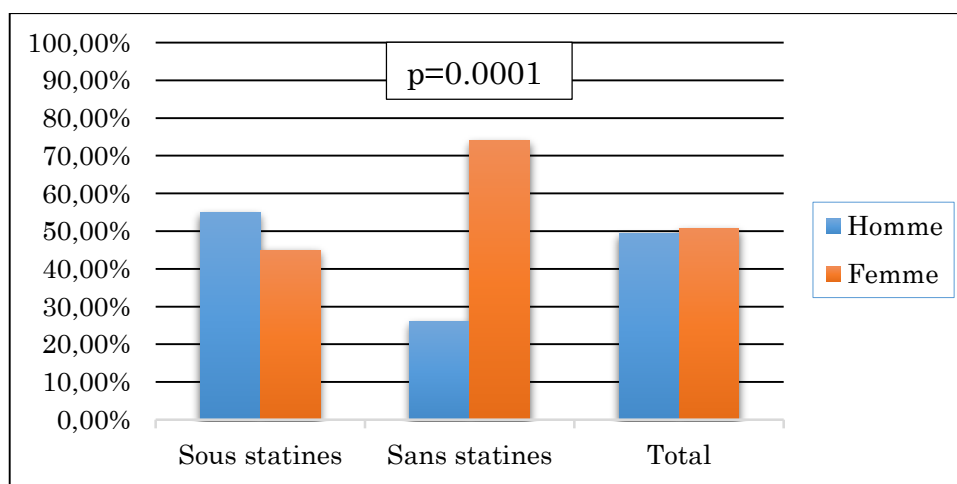


Figure 17 : répartition des patients en fonction du sexe.

**1.2.2. Répartition des patients en fonction de l'âge :**

L'âge moyen des patients sous statines est de 62.8±10.7 ans, celui des patients sans statines est égale à 59.3±9.6 ans, une différence significative entre les deux groupes en terme d'âge a été constatée (p=0.037).

Tableau 7 : Moyenne et écart type de l'âge des patients sous et sans statines.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Age (ans)</b>	62.8±10.7	59.3±9.6	62.1±10.6	<b>0.037</b>

p : test student.

**1.3. Données anthropométriques :**

**1.3.1. Les indicateurs de l'obésité :**

L'analyse des données anthropométriques, détaillées dans le tableau 10 montre que la majorité de la population générale est en surcharge pondérale avec un IMC moyen de 28.9±5.1, sans différence significative entre les deux groupes. Selon ce tableau, on remarque que le tour de taille est significativement plus élevé chez les patients sous statines (p=0.0001).

Tableau 8 : Répartition de la population selon les indicateurs de l'obésité.

Indicateurs de l'obésité	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Poids (kg)</b>	78±13.9	74.6±14.3	77.9±14	<b>0.075*</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.1±5	28.4±5.5	28.9±5.1	<b>0.39</b>
<b>TT (cm)</b>	103.9±11.3	95.8±13.3	102±12.3	<b>0.0001*</b>
<b>TH (cm)</b>	107.7±10.3	112.6±14.3	108.4±11.3	<b>0.071*</b>

p: test Student, p\* : test Mann-Withney.

**1.4. Données cliniques :**

**1.4.1. Le motif d'indication des statines :**

Dans notre population, le motif le plus fréquent d'indication des statines est en vue d'une prévention primaire des maladies cardiovasculaires (59.2%).

Tableau 9 : Répartition des patients selon le motif d'indication des statines.

	Prévention primaire	Prévention secondaire	Total
<b>n</b>	126	87	213
<b>%</b>	59.2	40.8	100

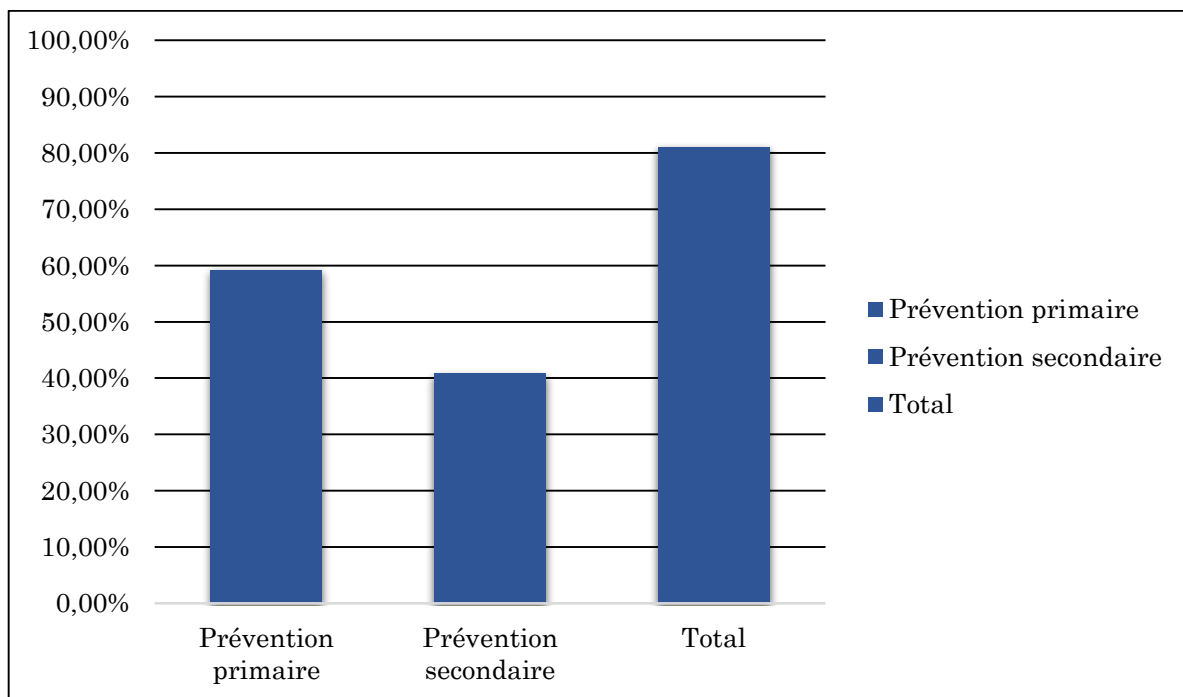


Figure 18 : Répartition des patients selon le motif d'indication des statines.

**1.4.2. Classes des statines administrées :**

Le tableau 10 et l’histogramme 19 montrent que la majorité des patients sous statines (79.3%) prennent de l’Atorvastatine comme traitement hypolipémiant, suivie par la Simvastatine (14.5%). Une association Statine-Fibrate est notée uniquement chez 3 patients.

Tableau 10 : Répartition de la population selon la classe des statines administrée.

Traitement	n	%
Atorvastatine	169	79.3
Simvastatine	31	14.5
Rosuvastatine	4	1.9
Fluvastatine	6	2.8
Statine+fibrate	3	1.4
Total	213	100

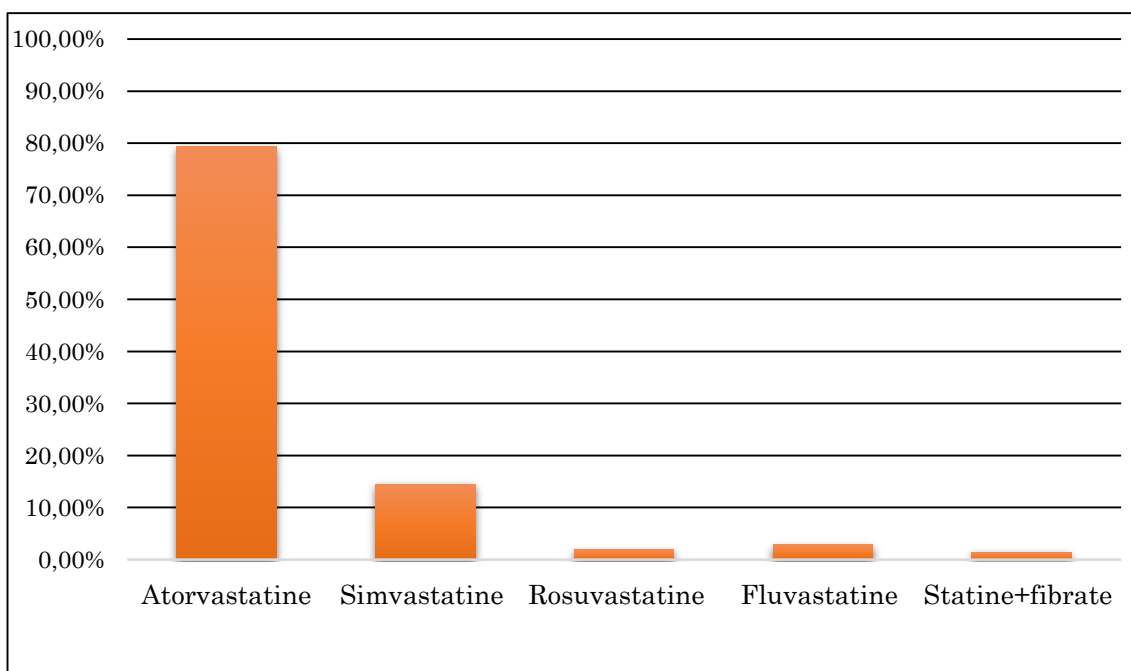


Figure 19 : Répartition de la population selon la classe des statines administrée.

**1.4.3. Dose des statines :**

Le tableau 11 et l’histogramme 20 indiquent que la dose de 20 mg est la dose la plus prescrite dans la population étudiée, suivie par la dose de 10mg.

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de la dose de statine.

Dose des statines (mg)	n	%
10	62	31
20	85	42.5
40	33	16.5
60	1	0.5
80	19	9.5
Total	200	100

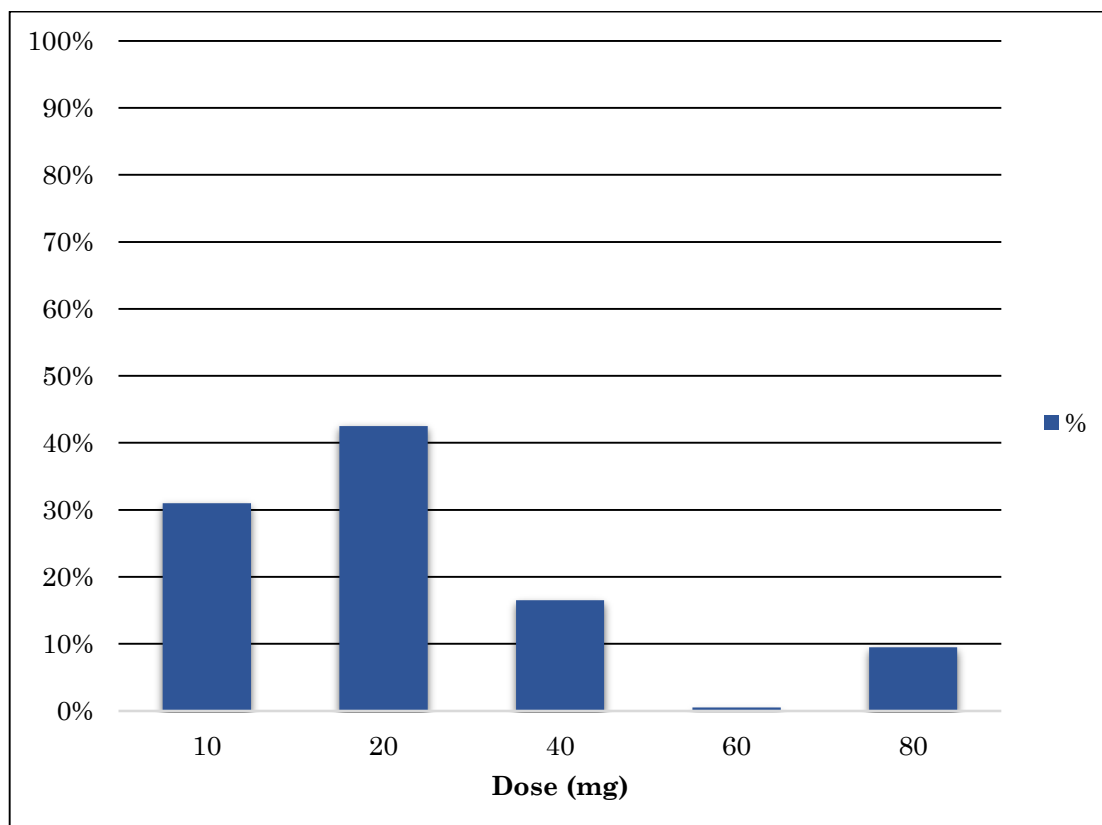


Figure 20 : Répartition des patients selon la dose des statines.

**1.4.4. Fréquence de l’hypertension artérielle (HTA) :**

La majorité des patients de la population étudiée sont hypertendus (92%). L’HTA semble être significativement plus fréquente dans le groupe sous statine (p=0.0001).

Tableau 12 : Fréquence de l’HTA dans la population étudiée.

HTA		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	204	40	244	<b>0.0001</b>
	%	95	80	92	
<b>Non</b>	n	9	10	19	
	%	4.2	20	7.2	

p: test Chi<sup>2</sup>.

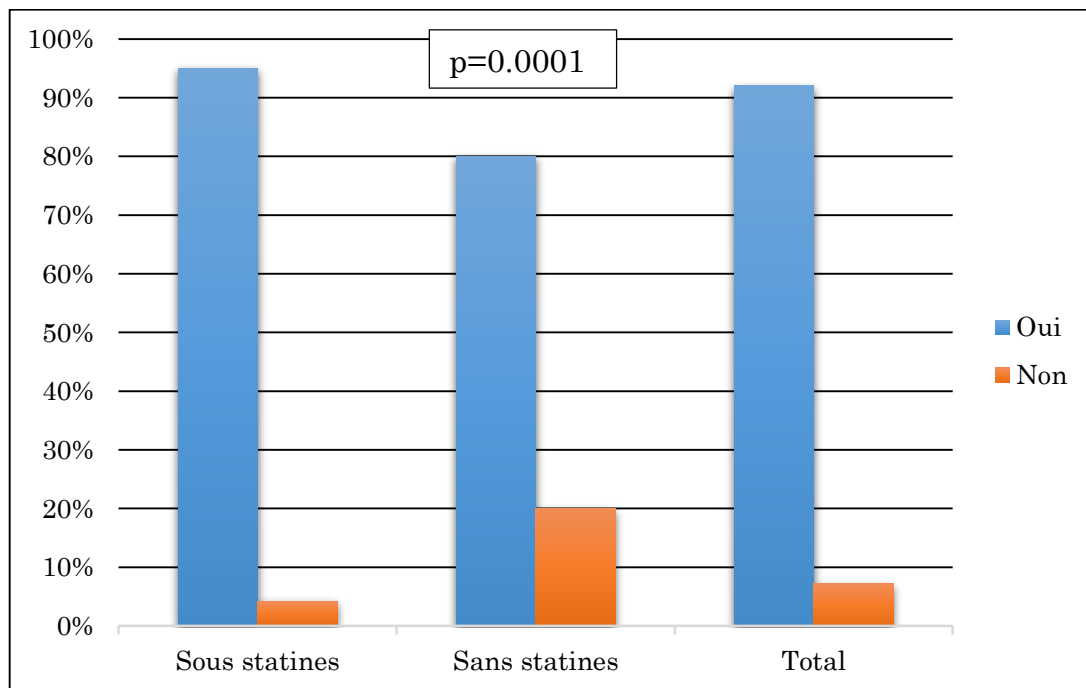


Figure 21 : Répartition des patients selon la fréquence d’HTA.

**1.4.5. Fréquence de diabète :**

Presque la moitié (49.3%) de la population étudiée est diabétique, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été objectivée en termes de fréquence de diabète ( $p=0.2$ ).

Tableau 13 : Fréquence du diabète dans la population étudiée.

Diabète		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	81	24	105	
	%	38	48	49.3	<b>0.2</b>
<b>Non</b>	n	132	26	158	
	%	62	52	60.1	

p : test Chi<sup>2</sup>.

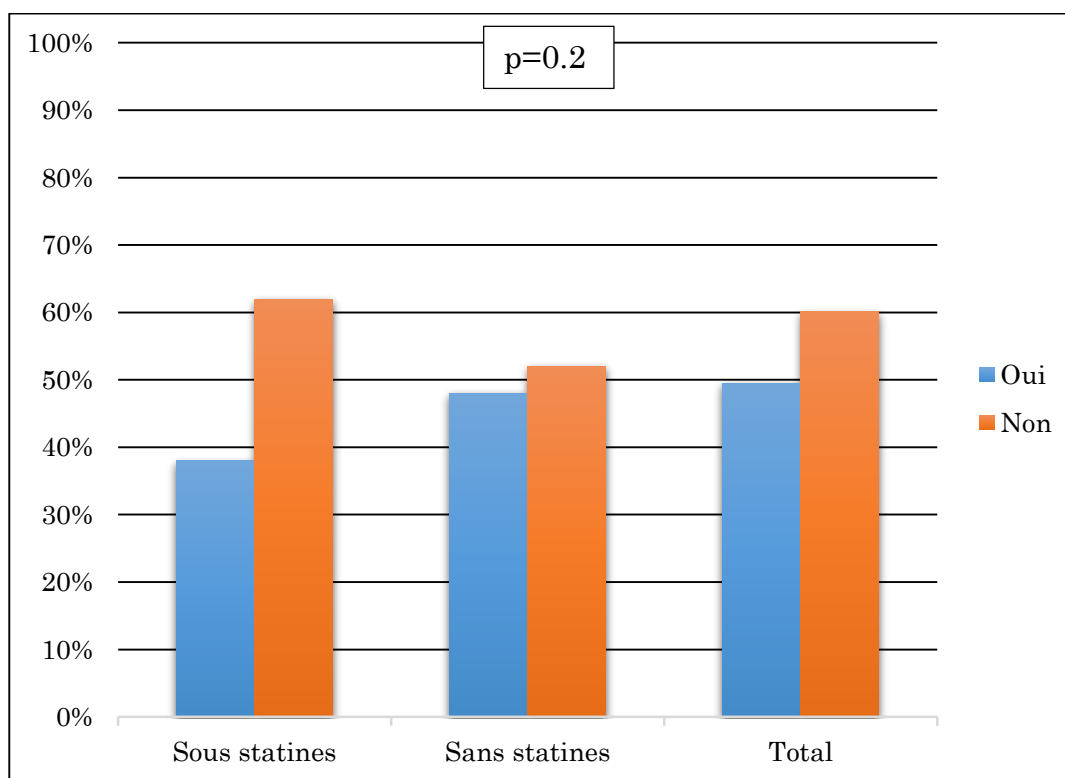


Figure 22 : Répartition des patients selon la fréquence de diabète.



**1.4.6. Fréquence d'antécédents cardiovasculaires :**

Trente-quatre pour cent des patients avaient au moins un antécédent (ATCD) d'évènements cardiovasculaires majeurs, significativement plus fréquemment rapportés chez le groupe de patients sous statine ( $p=0.0001$ ). Trois patients avaient un antécédents cardiovasculaires n'ont pas été mis sous statines.

Tableau 14 : Fréquence d'antécédents cardiologiques dans la population étudiée.

Antécédents cardiovasculaires		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	<b>n</b>	87	3	90	<b>0.0001</b>
	<b>%</b>	40.8	6	34.2	
<b>Non</b>	<b>n</b>	126	47	173	
	<b>%</b>	59	74	65.8	

p : test Chi<sup>2</sup>

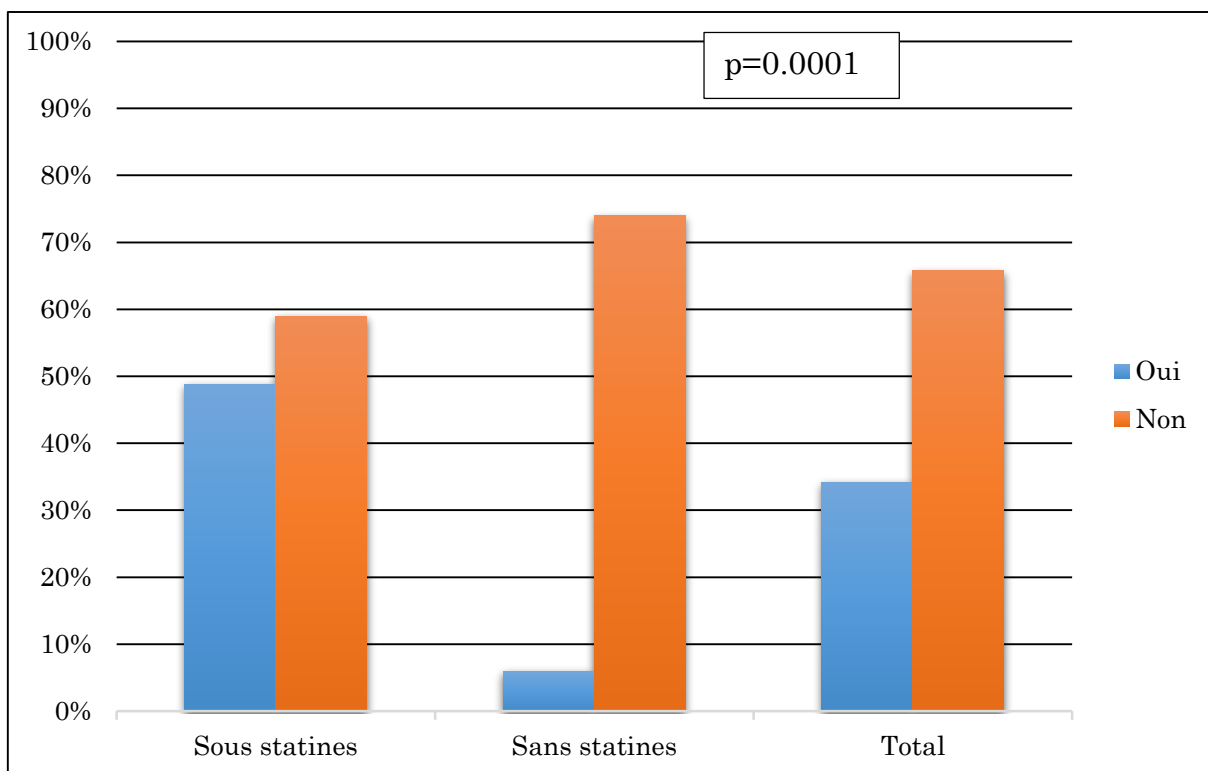


Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquence d'ATCD cardiologiques.

**1.4.7. Fréquence de l'hypothyroïdie :**

Au total, 17 patients avaient une hypothyroïdie parmi lesquels 9 sont sous statines et 8 ne le sont pas. En termes de %, l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les patients sans statines avec une différence statistiquement significative (p=0.002).

Tableau 15 : Répartition des patients selon la fréquence de l'hypothyroïdie.

Hypothyroïdie		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	9	8	17	
	%	4.2	16	6.5	<b>0.002</b>
<b>Non</b>	n	204	42	246	
	%	95	84	93.5	

p: test Chi<sup>2</sup>

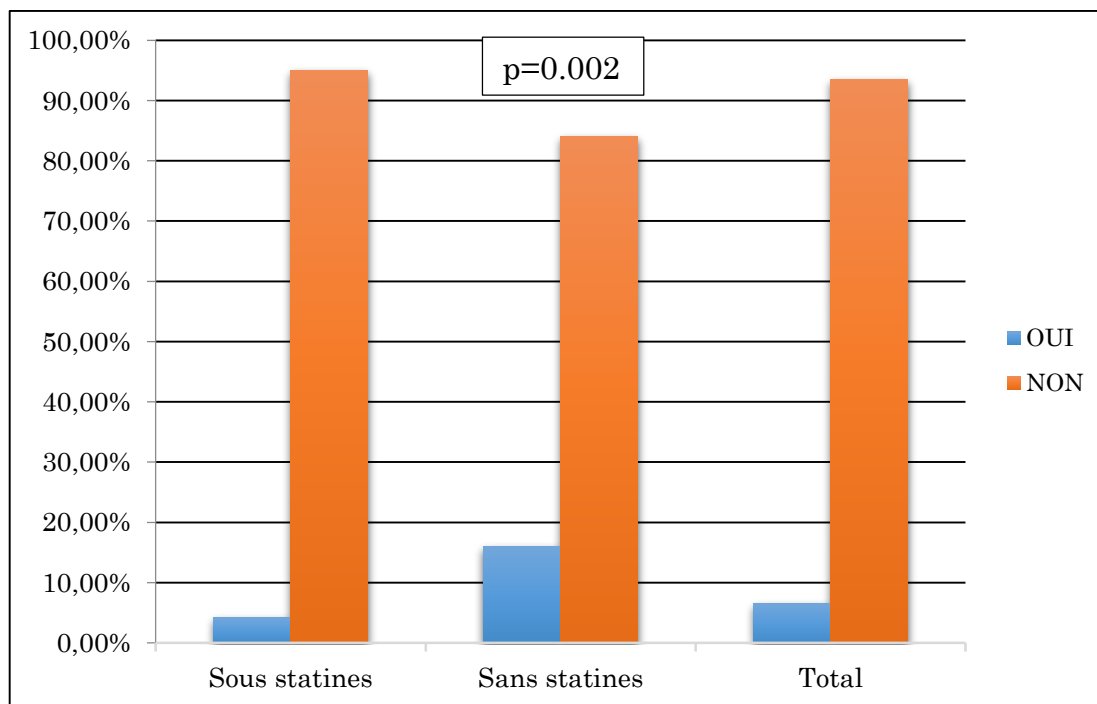


Figure 24 : Répartition des patients selon la fréquence de l'hypothyroïdie.

**1.4.8. Fréquence du rhumatisme :**

La présence d'une affection rhumatismale est observée chez 4.9% de la population étudiée, plus fréquente chez le groupe sans statine, une différence à la limite de la significativité est notée entre les deux groupes (p=0.067).

Tableau 16 : Fréquence du rhumatisme dans la population étudiée.

Rhumatisme		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	8	5	13	<b>0.067</b>
	%	3.7	10	4.9	
<b>Non</b>	n	205	45	250	
	%	96.2	90	95	

p : test Chi<sup>2</sup>.

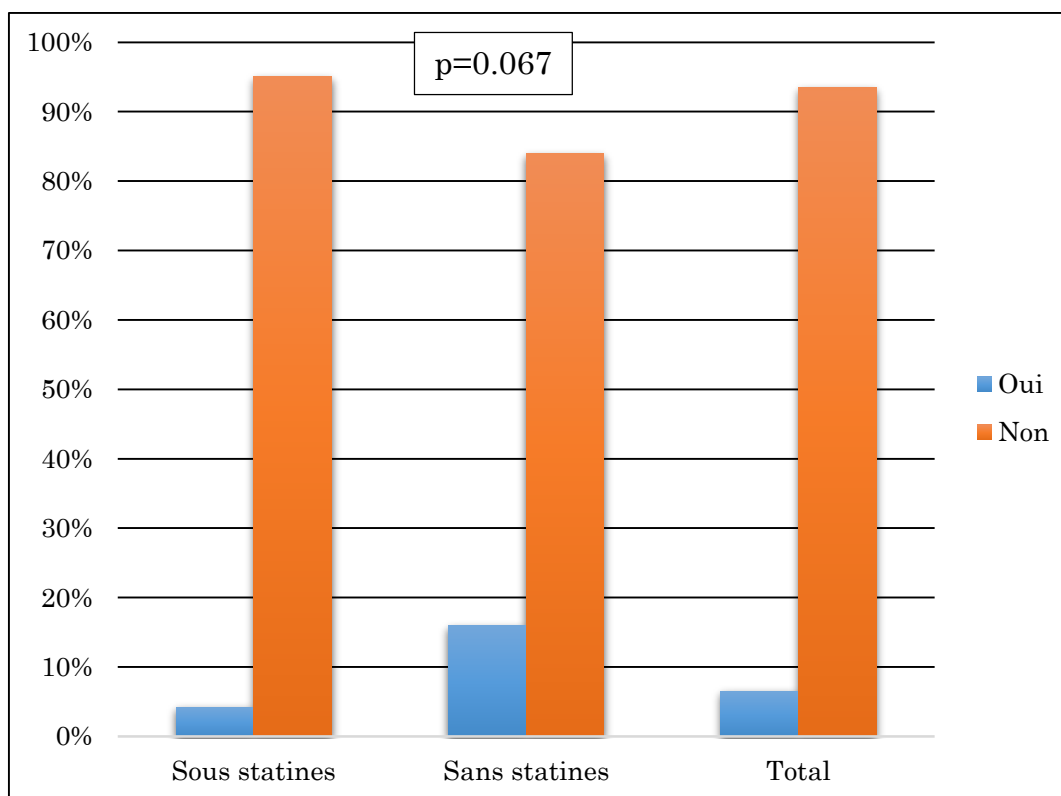


Figure 25 : Répartition des patients selon la fréquence du rhumatisme.

**1.4.9. Fréquence des maladies de système :**

Une maladie de système est notée chez deux patients, l'un d'entre eux est sous statine (p=0.34).

Tableau 17 : Fréquence des maladies de système dans la population étudiée.

Maladies de système		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	1	1	2	<b>0.34</b>
	%	0.46	2	0.76	
<b>Non</b>	n	212	49	261	
	%	99	98	99.2	

p : test Fisher exact.

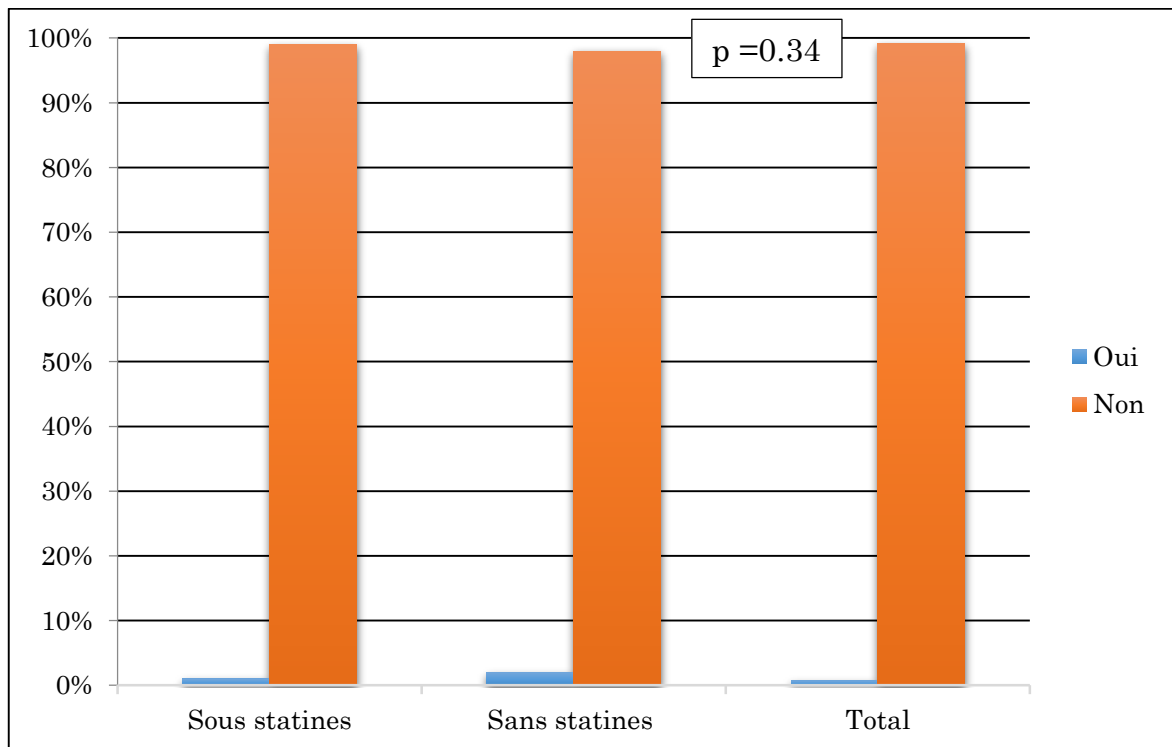


Figure 26 : Répartition des patients de la population selon la fréquence des maladies de système.

**1.4.10. Fréquence de la goutte :**

La goutte est notée chez 4 patients sous statine, par ailleurs aucune différence significative n’a été objectivée entre les deux groupes en termes de fréquence.

Tableau 18 : Fréquence de la goutte dans la population étudiée.

La goutte		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Oui</b>	n	4	0	4	<b>1.0</b>
	%	1.8	0	1.5	
<b>Non</b>	n	209	50	259	
	%	98	100	98.4	

p : test Fischer exact.

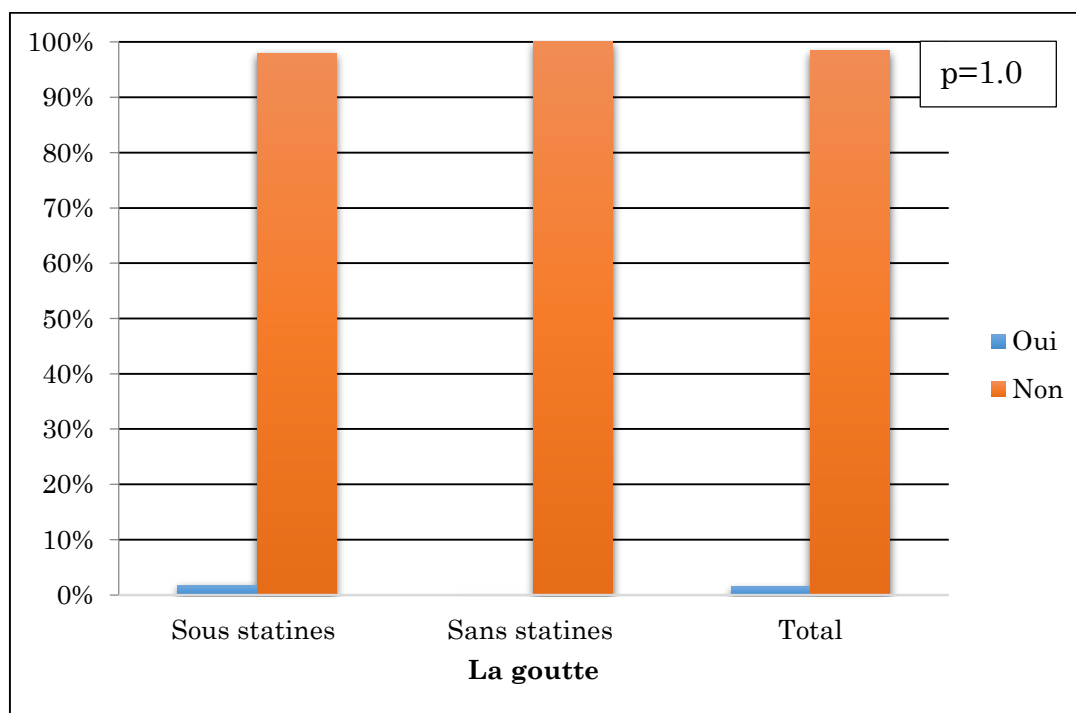


Figure 27 : Fréquence de la goutte chez les patients.

1.4.11. Fréquence des patientes en ménopause :

La plupart des femmes de la population étudiée sont ménopausées sans différence significative entre les deux groupes sous et sans statines (p=0.43).

Tableau 19 : fréquence des patientes en ménopause.

		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Femmes ménopausées</b>	n	52	21	73	<b>0.43</b>
	%	76.5	84	78.5	
<b>Femmes non ménopausées</b>	n	16	4	20	
	%	23.5	16	21.5	

p : test Fisher exact.

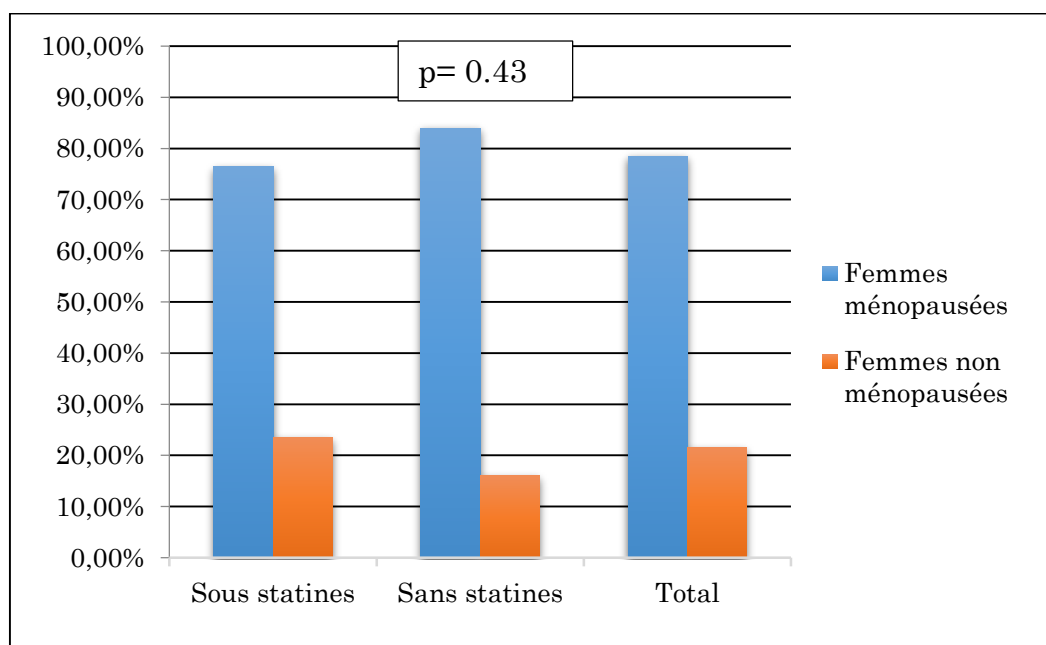


Figure 28 : fréquence des patientes en ménopause.

**1.4.12. Fréquence des douleurs musculaires chez la population étudiée :**

Les douleurs musculaires sont présentes chez 44.7% de la population étudiée, significativement plus fréquentes chez les patients sous statines ( $p= 0.0001$ ).

Tableau 20 : répartition de la population selon la présence des douleurs musculaires.

Douleurs musculaires		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>Absence</b>	<b>n</b>	107	38	145	<b>0.0001</b>
	<b>%</b>	50.5	76	55.3	
<b>Présence</b>	<b>n</b>	105	12	117	
	<b>%</b>	49.5	24	44.7	

p : test Chi<sup>2</sup>.

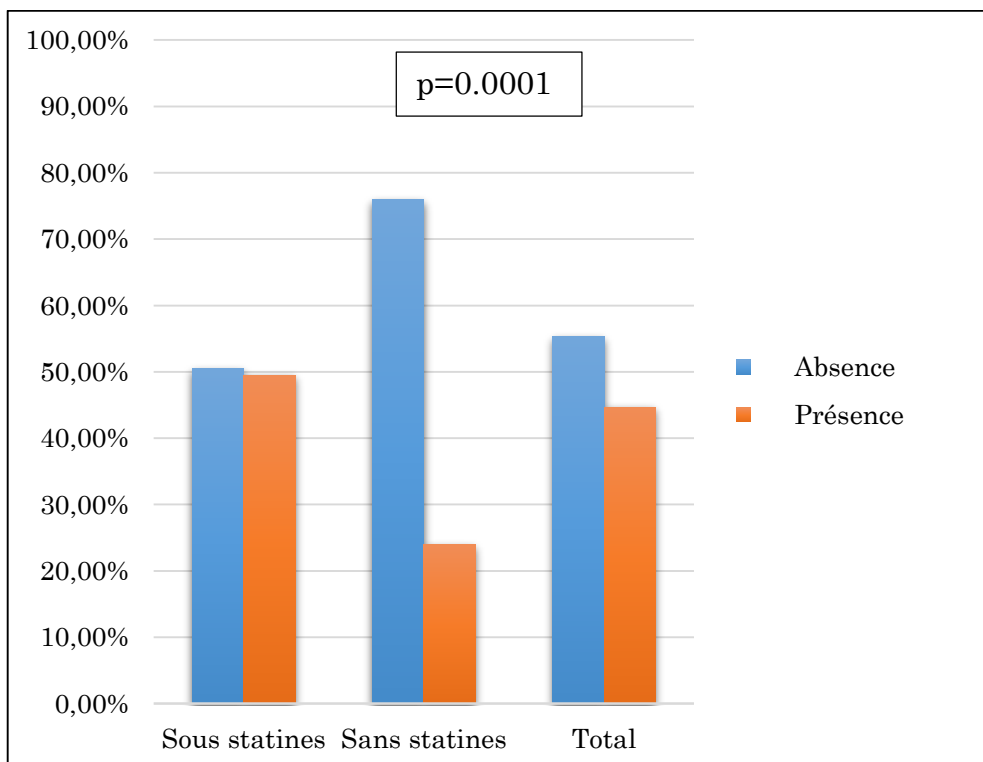


Figure 29 : Répartition des patients selon la présence ou absence des douleurs musculaires.

Dans notre série, les douleurs musculaires concernent près de 49.5% des patients sous statines. Une prévalence plus faible que celle rapportée par Juan Pedro et al [67] (78.2%), cette différence pourra être expliquée par la taille échantillon plus élevée.

1.5. Hygiène de vie :

1.5.1. Intoxication tabagique :

Dans la population étudiée, le taux d'intoxication tabagique est estimé à 15.5%, dont 97% sont sous statine (p=0.002).

Tableau 21 : Répartition des patients selon la consommation du tabac.

Tabac		Sous statines	Sans statines	Total	p
Oui	n	40	1	41	<b>0.002</b>
	%	18.8	2	15.5	
Non	n	172	49	221	
	%	81.1	98	84	

p : test Fischer exact.

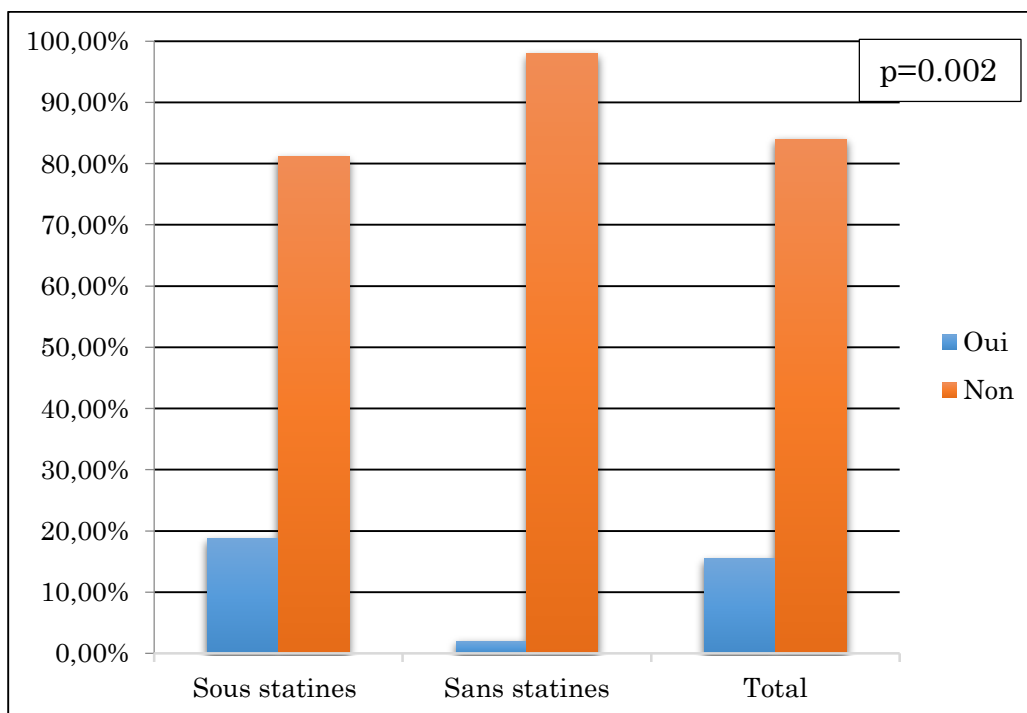


Figure 30 : Répartition des patients selon la consommation de tabac.



**1.5.2. Activité physique :**

Presque 46% de la population étudiée sont sédentaires.

Une activité physique est rapportée par 139 patients de la population étudiée, dont 116 sont sous statine (p=0.11).

Tableau 22 : Répartition des patients selon l'activité physique en mn/j.

Activité physique		Sous statines	Sans statines	Total	p
Absence	n	96	27	123	<b>0.11</b>
	%	45.3	54	46.9	
Présence	n	116	23	139	
	%	54.7	46	53.1	

p : test Chi<sup>2</sup>.

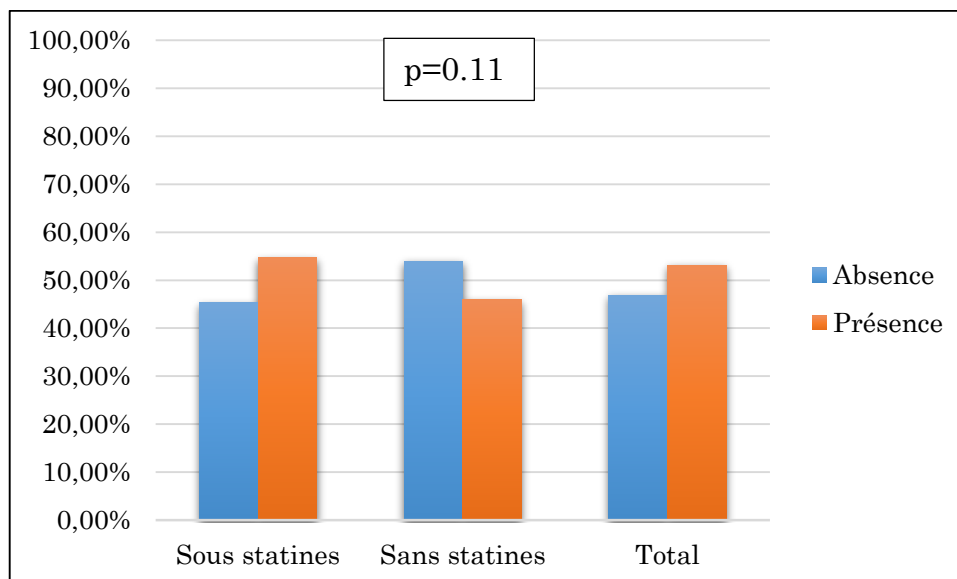


Figure 31 : Répartition des patients selon l'activité physique.

**1.6. Paramètres biochimiques :**

**1.6.1. Bilan musculaire :**

**1.6.1.1. CPK :**

Chez les patients sans statines, le taux de la CPK varie entre 32 et 183 UI/l, ce taux de CPK arrive jusqu'à 927 UI/l chez les patients sous statines.

Le tableau suivant montre les valeurs moyennes de la CPK chez les deux groupes, on constate que la CPK est significativement plus élevée chez les patients sous statine (p=0.002) avec un taux moyen de 141.8±114.3 U/l, résultat plus bas que celui publié par Juan Pedro et al [67] (241.80 ± 149.00 UI/l) en 2016

## RESULTATS ET DISCUSSION

dans une étude transversale menée sur des patients âgés de 18 ans et plus, traités par des statines pendant au moins deux ans.

Tableau 23 : Moyenne, écart type du taux de CPK.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de CPK (UI/l)</b>	141.8±114.3	89.36±33.19	131.8±105.8	<b>0.002</b>

p : test de student.

Tableau 24 : Répartition de la population étudiée selon le taux de la CPK.

Taux de CPK (UI/l)		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>&lt;180</b>	n	173	49	222	<b>0.002</b>
	%	81.2	98	84.4	
<b>&gt;180</b>	n	40	1	41	
	%	18.8	2	15.6	

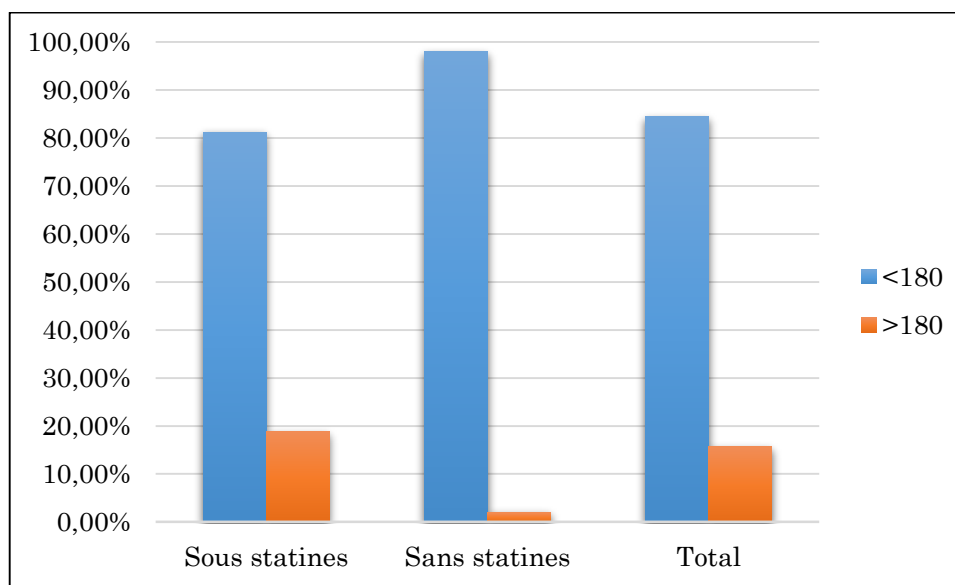


Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le taux de la CPK.

Dans notre série, la prévalence de l'élévation de la CPK est estimée à 18.8% chez les patients sous statines ; une prévalence comparable à celle rapportée par Harmanjit Singh et al [68] (16.3%) dans une étude publiée en mois de Mars 2018, menée à New Delhi chez 172 patients gériatriques.

**1.6.1.2. LDH :**

L'activité LDH varie entre 101 et 947 UI/l dans la population étudiée. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

Tableau 25 : Moyenne, écart type du taux de LDH.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de LDH (UI/l)</b>	405.3±145	375.6±101	402±141	<b>0.33</b>

p : test Student.

**1.6.2. Bilan hépatique :**

**1.6.2.1. TGO, TGP, PAL, GGT :**

Le tableau 26 récapitule les valeurs moyennes des enzymes hépatiques chez la population étudiée et en fonction de la prise ou non de statines.

L'activité moyenne de la TGO est significativement plus élevée chez les patients sous statines (p=0.002), les activités moyennes de la TGP et de la PAL sont respectivement égales à 22±14 UI/l et 184±78UI/l, significativement plus élevées chez les patients sans statines (p=0.003 et p=0.02).

Une activité moyenne en GGT est estimée à 36.42±28.6 UI/l chez les patients sous statines, sans différence statistiquement significative avec les patients sans statines (p=0.45).

Tableau 26 : Moyenne et écart type des enzymes hépatiques.

Enzymes hépatiques (UI/l)	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>TGO</b>	29.1±11.6	23.2±12.7	28±12.2	<b>0.002</b>
<b>TGP</b>	15.5±12.7	22.2±14.9	16.7±13.3	<b>0.003</b>
<b>PAL</b>	155±64.3	184.4±78	160±67.3	<b>0.02</b>
<b>GGT</b>	36.4±28.8	32.6±38.6	35.7±30.5	<b>0.45</b>

p : test student.

**1.6.3. Glycémie à jeun :**

Chez la population générale, le taux moyen de la glycémie à jeun est égal à  $1.35 \pm 0.45$  g/l sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0.07$ ).

Tableau 27 : Moyenne, écart type du taux de la glycémie chez la population étudiée.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de Glycémie (g/l)</b>	1.35±0.54	1.37±0.35	1.35±0.45	<b>0.07</b>

p : test de student

**1.6.4. Bilan lipidique :**

**1.6.4.1. Cholestérol total :**

Le taux moyen de la cholestérolémie chez la population étudiée est égal à  $1.52 \pm 0.44$  g/l.

Le taux du cholestérol total est significativement plus bas chez les patients sous statines avec une moyenne de l'ordre de  $1.45 \pm 1.4$  g/l ( $p= 0.00001$ ).

Tableau 28 : Moyenne, écart type du taux de cholestérol de la population étudiée.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de cholestérol (g/l)</b>	1.45±1.44	1.7±0.37	1.52±0.44	<b>0.00001</b>

p : test de student.

**1.6.4.2. Triglycéridémie :**

Le tableau 29 montre que la moyenne de la triglycéridémie chez la population étudiée est égale à  $1.35 \pm 0.67$ g/l.

Le taux du triglycéride est significativement plus bas chez les patients sous statines avec une moyenne de l'ordre de  $1.30 \pm 0.63$  g/l ( $p= 0.01$ ).

Tableau 29 : Moyenne, écart type du taux des triglycérides.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de triglycéride (g/l)</b>	1.30±0.63	1.55±0.79	1.35±0.67	<b>0.01</b>

p : test student.

**1.6.4.3. HDL-cholestérol :**

Le taux du HDL-cholestérol est significativement plus élevé chez les patients sous statines avec une moyenne de l'ordre de  $0.46 \pm 0.11$  g/l ( $p = 0.0003$ ).

Tableau 30 : Moyenne, écart type du taux des HDL-cholestérol.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux d'HDLc (g/l)</b>	0.46±0.11	0.40±0.11	0.45±0.11	<b>0.0003</b>

p : test student.

**1.6.4.4. LDL-cholestérol :**

Le taux du LDL-cholestérol est significativement plus bas chez les patients sous statine avec une moyenne de l'ordre de  $0.72 \pm 0.4$  g/l ( $p = 0.00001$ ).

Tableau 31 : Moyenne, écart type du taux des LDL.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux d'LDLc (g/l)</b>	0.72±0.39	1.04±0.31	0.78±0.40	<b>0.00001</b>

p : test student.

**1.6.5. Bilan rénal :**

**1.6.5.1. Urée sanguine :**

Le tableau 32 montre que la population étudiée présente un taux moyen d'urée de l'ordre de  $0.36 \pm 0.11$  g/l, sans aucune différence entre les deux groupes ( $p = 0.38$ ).

Tableau 32 : Moyenne et écart type du taux d'urée sanguine des patients de la population.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de l'urée (g/l)</b>	0.36±0.11	0.37±0.11	0.36±0.11	<b>0.38</b>

p : test student.

**1.6.5.2. Créatinine sanguine :**

Le tableau 33 montre que le taux moyen de la créatininémie est de l'ordre de 10.33±3.17 mg/l sans différence entre les deux groupes (p=0.13).

Tableau 33 : Moyenne et écart type du taux de la créatinine.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de Créatinine (mg/l)</b>	10.7±3.3	9.7±2.42	10.33±3.17	<b>0.13</b>

p : test student.

**1.6.5.3. Acide urique :**

Le tableau 34 décrit les valeurs moyennes de l'uricémie chez la population étudiée, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes (p=0.26).

Tableau 34 : Moyenne et écart type du taux d'acide urique des patients de la population.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de l'acide urique (mg/l)</b>	55.3±26.2	61.2±51.3	56.4±32.2	<b>0.26</b>

p : test student.

**1.6.5.4. Débit de filtration glomérulaire :**

Le tableau 35 montre que 33.1% des patients présentent encore une fonction rénale préservée, 48% une fonction légèrement diminuée, 9.6% une insuffisance rénale modérée et deux patients une insuffisance rénale (IR) sévère.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes de patients .

Tableau 35 : Répartition des patients selon le taux de DFG.

DFG (ml/mn/1,73m <sup>2</sup> )		Sous statines	Sans statines	Total	p
<b>&gt;120</b>	n	13	8	21	<b>0.09</b>
	%	6.1	17	8.1	
<b>90-120</b>	n	75	11	86	
	%	35.2	23.4	33.1	
<b>60-90</b>	n	103	23	126	
	%	48.4	48.9	48.5	
<b>30-60</b>	n	20	5	25	
	%	9.4	10.6	9.6	
<b>15-30</b>	n	2	0	2	
	%	0.94	0	0.8	

p : test Chi<sup>2</sup>.

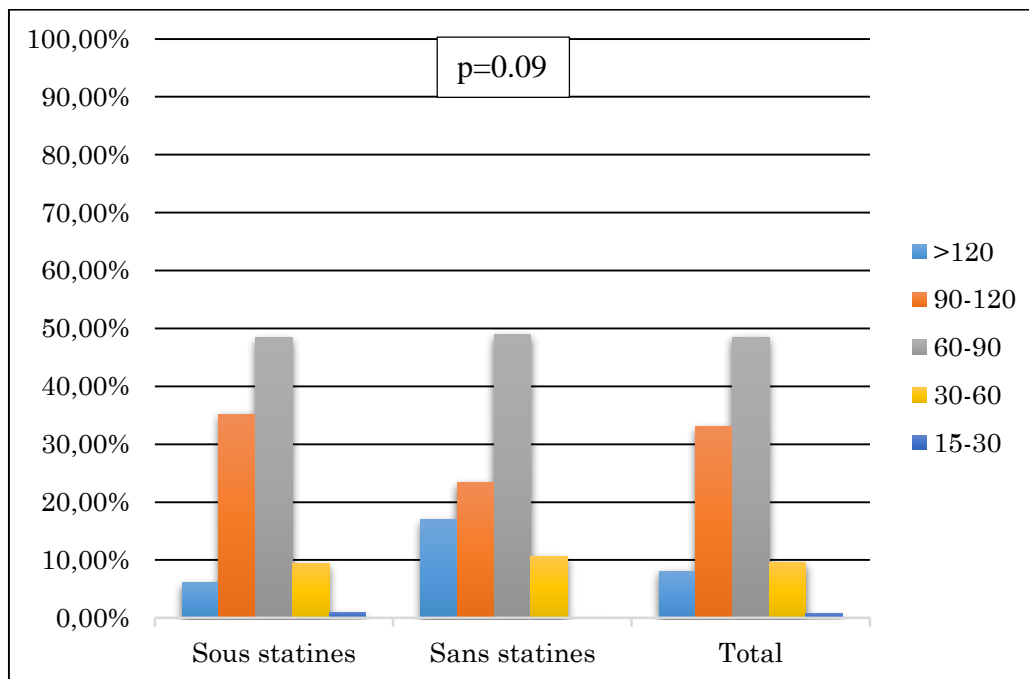


Figure 33 : Répartition de la population selon le DFG.

Le tableau 36 montre que la plupart des patients de la population étudiée ont un DFG légèrement diminué sans différence significative entre les patient sous et sans statines.

Tableau 36 : Moyenne ± écart type du DFG chez la population étudiée.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de DFG (ml/mn/1.73m<sup>2</sup>)</b>	86.9±22.3	89±28	87.3±23.4	<b>0.58</b>

p : test student.

**1.6.6. Ionogramme sanguin :**

**1.6.6.1. Natrémie :**

Les tableaux suivants montrent que la natrémie moyenne est légèrement plus basse dans le groupe sous statine (p=0.003). Aucune différence significative dans le taux de la kaliémie n'a été constatée entre les deux groupes (p=0.083).

Tableau 37 : Moyenne et écart type de la natrémie chez la population étudiée.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de natrémie (mmol/l)</b>	141.3±4.45	143±3.67	141.5±4.4	<b>0.003</b>

p : test student.

**1.6.6.2. La kaliémie :**

Tableau 38: Moyenne et écart type de la kaliémie chez la population étudiée.

	Sous statines (m±e)	Sans statines (m±e)	Total (m±e)	p
<b>Taux de kaliémie (mmol/l)</b>	4.8±0.51	4.6±0.52	4.17±0.52	<b>0.083*</b>

p : test Mann Whitney.



### IV. Conclusion :

Le traitement par les statines réduit significativement le taux de mortalité par des causes cardiovasculaires.

Les résultats de notre étude et ceux de la littérature confirment que l'utilisation des statines est associée à l'apparition des complications musculaires bénignes ou sévères.

De ce fait il est nécessaire d'effectuer un bilan musculaire et une enquête sur les antécédents et les facteurs de risque présents chez les patients à risques cardiovasculaires nécessitant l'instauration d'un traitement hypolipémiant à base d'inhibiteur HMGCoA réductase.

De même une réflexion rigoureuse sur le rapport bénéfice-risque chez les patients reste impérative avant toute prescription de statines, particulièrement en prévention primaire.

## Références

1. J Ferrieres, I Durack Bown, P Giral, R Chadarevian, A Benkritel, E Brauckert ; Education thérapeutique et patients à haut risque : Une nouvelle approche en cardiologie ; Sciences directes ; Janvier 2006.
2. Guilia M, Camirno Olimpia Musumeci, Elena conte ; Risk of myopathy in patients in therapy with statin ; journal of frontiers in pharmacology 2017.
3. Antoin Boulanger Piette, Jean Bergeron, Joel Desgreniers, Michel Côté Levesque, Dominic Brassard, Denis R Joannisse, Jerome Frenette ; L'intolérance musculaire aux statines ; Médecine/Sciences ; Décembre 2015.
4. S Franc, P Giral; Muscles et statins; La ettre du neurologue; Novembre 2001.
5. Partick Duriez ; Mécanisme of action of statins and fibrates, institu pasteur de Lille, France société français de pharmacologie2003.
6. I Gel.M, Sudhopt, vonbergnamk; Métabolisme and drug intéractions of 3hydroxy 3methylglutarylcoA ; Clin pharmacol .2001.
7. Endo A, Historical perspective on the discovery of statines proceding of the jepen academy ; physical and biological science; 2010 .86(5); 484-93.
8. Farmier M ; Place des différentes statines ; Press Med 2010.
9. Schachter M, Chimical pharmacokinetic and pharmacodynamic propreties of statins; Pubmed f.DOI1111j .2005.
10. J Calop, S Limat,C Fernandez; Pharmacie clinique et thérapeutique 3ème édition ; m masson.
11. Dugay, Duriez P, Fruchart JC, Staels B ; Mécanisme d'action moléculaire des statines et fibrates ; l'atérosclérose ; Masson ; 2003 ,11 :207-209.
12. J E Park, K B Kim, S K Bae, B S Moon, K H Liu et J G Shin ; Contribution of cytochrom P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of Atorvastatin ; Xenobioticaa ; Vol 38, 2008.
13. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ Moens AL ; Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies ; J Mol Cell Cardiol 2012;52(6):1213—25.
14. Bertrand BARON, Université de la Réunion Pr Patrick PELAYO ; Université Lille 2.
15. Drs Carle E. Auber, Baris Gencer et Pr Nicolas Rodondi ; Recommandations de prise en charge des dyslipidémies en 2016 en Suisse ; Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 430-4.
16. F Piepoli et al ; Eur Heart J 2016;37:2315–2381 ; traduit par la Haute Autorité de Santé ; Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge Février 2017.
17. Nouvelles Recommandations HAS 2017 Dyslipidémies La place des statines réaffirmée.
18. Marc Talbert, Gérard Willoquet, Roselyne Gervais ; Guide pharmaco 9ème édition : LAMARRE.

19. Davidson M, Ma P, Stein E, Gotto AM, Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with Rosuvastatin vs Atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 268-275\*.
20. P Laforêt ; Toxicité musculaire des traitements hypocholestérolémiants: fréquence et conduite à tenir; *La Lettre du Neurologue* - vol. X - n° 4 - avril 2006.
21. B Chanu ; Myalgias in patients treated with statin ; *science direct* 14 Septembre 2017.
22. J F Cadranel, Mimouna seddik, M Zraika ; statine et foie.
23. Neuroven Pj, M Niemi and JT Backman ; Drug interactions with lipid-lowering: mecanismns and clinical relevance, *cil pharmacol ther* ;2006.80(6) : 565-81.
24. Dr Vincent Bargoin, Catherine Desmoulins ; Risque de diabète sous statine dans une étude finlandaise - *Medscape* - 5 mars 2015.
25. Drs David Nanchen, Jean Luc Vonnez, Kevin Selby et Pr Jaque Cornuz ; Statines en prévention primaire ; *Revue médical suisse* 2015 .11 :2222-6.
26. Professeur J L MONTASTRUC ; Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Interactions médicamenteuses ; *Bulletin d'Information N° 3 de Pharmacologie* ; centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance Toulouse ; Avril 2016.
27. Abderrezak Khelfia c, Mohammed Azzouzb, Rania Abtrouna ; Myopathies induites par les médicaments ; *Revu science direct* 3 Novembre 2016.
28. Stéphane walrand ; formation réseau UNUT 15-03-2008 rappels fonction structure métabolismes.
29. Docteur Fabien Pillard ; MCU-P Service d'Exploration de la Fonction Respiratoire et de Médecine du Sport ; Hôpital LARREY ; TOULOUSE.
30. Arnaud Echilley, Xavier Julien ; Mécanisme de la contraction ; *Les cahiers de l'animateur ; fédération française sport pour tous*, 2015.
31. Gyorgyi muzes Semmelweis university 2nd dep of médecine; myopathies; by the national Institute of neurological disorders and stroke; 2016.
32. S. Quijano-Roy service de pédiatrie hôpital Raymond Poincaré Garches, Sorbonne université UPMC Inserm UMRS 974, Myopathies congénitales ; septembre 2014.
33. Jean Pierre Bell; Dystrophie musculaire, fiche d'information sur diverses situations de handicap, CCSI, 2008.
34. Serratrice G, Pelissier J F, Pouget J; *Les maladies neuromusculaires* 232 pages, Paris Masson 1993.
35. Dystrophie musculaire Canada ; dystrophie musculaire de Becker ; [www.muscle.ca](http://www.muscle.ca) 2012.
36. Dystrophie musculaire Canada ; dystrophie musculaire congénitale ; [www.muscle.ca](http://www.muscle.ca).
37. US national Library of medecin; genetic home reference; Duchene and Becker muscular destrophy 11-2016.

38. Pr Olivier Benveniste, Dr Aude Rigolet ; Avancées dans les myopathies inflammatoires ; Savoir et comprendre ; juin 2014.
39. Dystrophies musculaires Canada ; maladies a myosites [www.muscle.ca](http://www.muscle.ca).
40. Corrado Angelini ; Review spectrum of metabolic myopahties published by Elsevier B.V 2014.
41. Walter G Bradley, Ronald A Hanson, Richard Humphrey, Tudor Edwards ; Muscle disease ; Britanica 2018.
42. Louissot Pierre ; livre de biochimie générale et médicale-structurale, métabolique et sémiologique-Villeurbanne/Paris 1983.
43. Sakina Najim, Wafaa Rachidi, Kawtar Nassar, Saadia Janani, Ouafa Mkinsi ; servive de rhumatologie CHU Ibn Rochd Casablanca-Maroc ; myopathies médicamenteuses ; 2016.
44. M O Shanen Bergot, C André, F Leturg, J A Urtuzberea ; Diagnostic des maladies neuromusculaires ; Savoir et comprendre repères ; Mai 2017.
45. Alain Fiacre, Elisabeth Plouvier, Anne Vincenot ; Examens de laboratoire 3eme édition ; collection guide poche dirigée par Jean François d'Ivernois.
46. Georges Janssens, directeur scientifique de l'ULB-institut de biologie clinique ; livre répertoire d'analyses de biologie clinique ; 2009.
47. Michel Arock, Jean Pierre Bali, Veronique Ducros, Josef Watine; Américain association for clinical chemistry; Février 2013.
48. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, et al ; Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:614-9.
49. Sherpherd J, Cobbe SM, Ford I, et al ; Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med*, 1995, **333**, 1301- 1307.
50. J serratrice, J pouget, G.serratrice ; Rhabdomyolyse,secrvice de médecine interne ; Marseille France .
51. Xiao Liang, Qin He and Qinghua Zhao; Effect of Stains on LDL Reduction and Liver Safety: A systematic review and meta-analysis department of hepatobiliary surgery ; The first affiliated hospital of chongqing medical university ; Chongqing China.
52. Dr P Lafoert ; Correspondances en Nerf & Muscle - Vol. I - n° 1 - Janvier-Février-Mars 2006.
53. B A Hamelin and J Turgeon ; Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors ; *Trends Pharmacol Sci* 19 1998; 19:36–37.
54. Muscular destrophy Canada; myotonic disorders (non destrophic) September 2007.
55. Abderrezak Khelfi, Mohammed Azzouz, Rania Abtrouna, Mohammed Reggabib, Berkahoum Alamira ; Myopathies induites par les médicaments ; *Revue Générale science directe* ; Novembre 2016 ,11.002.

56. M. Andrejak ; Douleurs diffuses sous statines ; Réalités Cardiologiques N° 213 – Cahier 1 Janvier 2006.
57. Julie Richer, François P Turgeon, B Pharm, M Sc, Pharmacie Éric Sansregret et François P Turgeon ; Les myopathies induites par les statines ; Québec Pharmacie vol. 57 n° 7 novembre 2010.
58. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N ; Key factors associated with the under-prescription of statins in elderly coronary heart disease patients: Results from the Eliage and Elicoueur surveys. *Int J Cardiol*, 2006; 111: 12-8.
59. Michel Andréjak, Valérie Gras, Ziad A Massy et Jacques Caron ; Effets indésirables des statins ; Adverse Effects of Statins ; société française de pharmacologie.
60. Lucie verret ; le point sur les statines ; institut de cardiologie de montréal, pharmactuel; 2002.
61. Bachir Cherif A, Bouamra A, Taleb A et al ; Differences in prevalence ; treatment and control rates of hypertension between male and female in the area of Blida (Algeria). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.009>.
62. Bachir Cherif A, Bennouar S, Bouamra A, Taleb A, Hamida F, Temmar M, Bouafia M T ; Prévalence du diabète et des dyslipidémies chez les patients hypertendus dans la région de Blida.
63. Kaisa Wuerzner, Oliver Pasche, Nicola Rodondi, Luc Portman ; Les dysthyroïdies en médecine de premier recours ; Revue médicale suisse ; vol 6 N° 2306 2311, 2010.
64. Jeanne Berner, Pascal Zufferey; Rhumatologie: rhumatisme psoriasique; Revue médicale Suisse; vol 11 N° 139 142, 2015.
65. P Bielefeld, D Saadoun, E Heroun; Sclérites et maladies systémiques: que doit savoir l'interniste?
66. Hein, J.E.M Janssens Paul G.J Arts Bianca W.M.Schalh Marion C.J.Biermans ; Goutte et polyarthrite rhumatoïde ; deux affections dont il faut tenir compte dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.
67. Juan Pedro-Botet, Jesús Millán Núñez-Cortés ; Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions University of California, San Diego 2016.
68. Harmanjit singh, Avimash Chakrawarti, P Guruprasad, Harjit Singh, Yogendra Kumar Gupta ; Difference on occurrence of muscle related adverse effects of statins among male and female geriartic patients ; Nigerian post graduate medical journal ; 2016 vol 23 issue 4.

Annexe

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1**

**FACULETE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

Fiche d'enquête dans le cadre de réalisation d'un mémoire de fin d'étude sous le thème :

«LE RISQUE MUSCULAIRE CHEZ LES PATIENTS SOUS STATINES »

1. Nom et prénom :

2. Age :

3. Sexe :  masculin  féminin

4. Le poids :            La taille :            TT :            TH :            IMC :

5. Les maladies présentes :

Maladie	Depuis	Traitement	Dose
<input type="checkbox"/> HTA			
<input type="checkbox"/> Diabète (1 ; 2)			
<input type="checkbox"/> Hypercholestérolémie			
<input type="checkbox"/> ATCD cardiologiques			
<input type="checkbox"/> Dysthyroidies			
<input type="checkbox"/> Autres			

6. Prenez-vous votre médicament hypocholestérolémiant régulièrement ?

Oui

Non

7. Faites-vous une activité physique régulièrement ?

Oui

Non

8. Quel-est le type de cette activité physique ?

La marche

Le footing

Autres sport

9. Combien de minutes par jour ?

10. Souffrez-vous de douleurs, crampes ou faiblesses musculaires ?

Oui

Non

Souvent

Rarement

11. Quel-est le siège de ces symptômes musculaires ?

## Résumé :

**Introduction :** La prescription des statines est aujourd'hui largement répandue dans le monde en raison de la réduction significative du risque cardiovasculaire. Ces traitements sont généralement bien tolérés au long cours, mais leurs principaux effets indésirables sont une toxicité musculaire, allant de myalgies, associées ou non à une élévation du taux de CPK, jusqu'à d'exceptionnelles rhabdomyolyses potentiellement mortelles.

**Objectif :** évaluer la fréquence des complications musculaires chez un groupe de patients sous statines et étudier les facteurs de risque impliqués dans leur apparition.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale, portant sur une population de patients sous statines non hospitalisés. Le recueil des données a été réalisé en suivant un protocole préétabli, rassemblant les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents cliniques personnels, le traitement, la pratique d'activités physiques quotidiennes, associé à des mesures anthropométriques. Le bilan musculaire a été effectué sur un prélèvement sanguin. Une valeur  $>170$  UI/l et  $>190$ U/l de CPK respectivement chez la femme et l'homme, définie une atteinte musculaire.

**Résultat :** deux cent soixante-trois patients dont 81% sous statines sont inclus dans cette étude, l'âge moyen est de  $62.1 \pm 10.6$  ans, le sexe ratio est de 1.02. Dans 41% des cas, le motif de prescription des statines est en vue d'une prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

Une valeur élevée de la CPK est retrouvée chez 18.8% des patients, associée à une élévation du taux de la LDH et de la TGO et corrélée positivement avec la prise des statines ( $p=0.002$ ).

Une douleur musculaire a été retrouvée chez 49.5% significativement plus fréquente chez les patients sous statines ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion :** Notre étude confirme l'association fréquente de signes musculaires avec la prise des statines. Elle impose des investigations diagnostiques et préventives avant l'instauration de tout traitement hypolipémiant.

**Mots clés :** Statines, Douleurs musculaires, CPK.



## Abstract :

**Introduction:** The prescription of statins is now widespread around the world because of the significant reduction in cardiovascular risk. These treatments are generally well tolerated over the long term, but their main side effects are muscle toxicity, ranging from myalgia, associated or not with a rise in CPK, to exceptional life-threatening rhabdomyolysis.

**Objective:** To evaluate the frequency of muscle complications in a group of statin users patients and to study the risk factors involved in their occurrence.

**Materiel and methods:** This is a cross-sectional study of a population of statin users patients. The data was collected using a pre-established protocol, gathering sociodemographic characteristics, personal clinical history, treatment, daily physical activity, and anthropometric measures. Muscle balance was measured on a blood sample. A value  $> 170$  IU / l and  $> 190$  U / l of CPK respectively in the woman and the man, defined a muscular injury.

### **Result:**

Two hundred and sixty-three patients, 81% of whom were under statins therapy, are included in this study, the mean age is  $62.1 \pm 10.6$  years, the sex ratio is 1.02. In 41% of cases, the prescription of statins is for secondary prevention of cardiovascular diseases.

A high CPK value was found among 18.8% of patients, associated with elevated LDH and GOT and positively correlated with statins intake ( $p=0.002$ ).

Muscle pain was found among 49.5% significantly more prevalent among statins users patients ( $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** Our study confirms the frequent association of muscle complications with statins use. It imposes diagnostic and preventive investigations before the initiation of any lipid-lowering treatment.

**Key words:** Statins, Muscle pain, CPK.