

# Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM Rennes

N° 81 JANV. - FEV. 1999

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772



## Rhabdomyolyses Toxiques et Iatrogènes : Des Concepts aux Pratiques

### DEFINITION

La rhabdomyolyse (de *rhabdo* : strie, *Mus* : muscle, *Lysis* : dissolution) est une destruction aiguë du muscle strié. Elle a pour conséquence la libération plasmatique d'enzymes musculaires (CPK, LDH, Aldolase,...) et de myoglobine<sup>1</sup>. Son incidence est mal connue, en raison d'imprécisions dans ses définitions cliniques et biologiques.

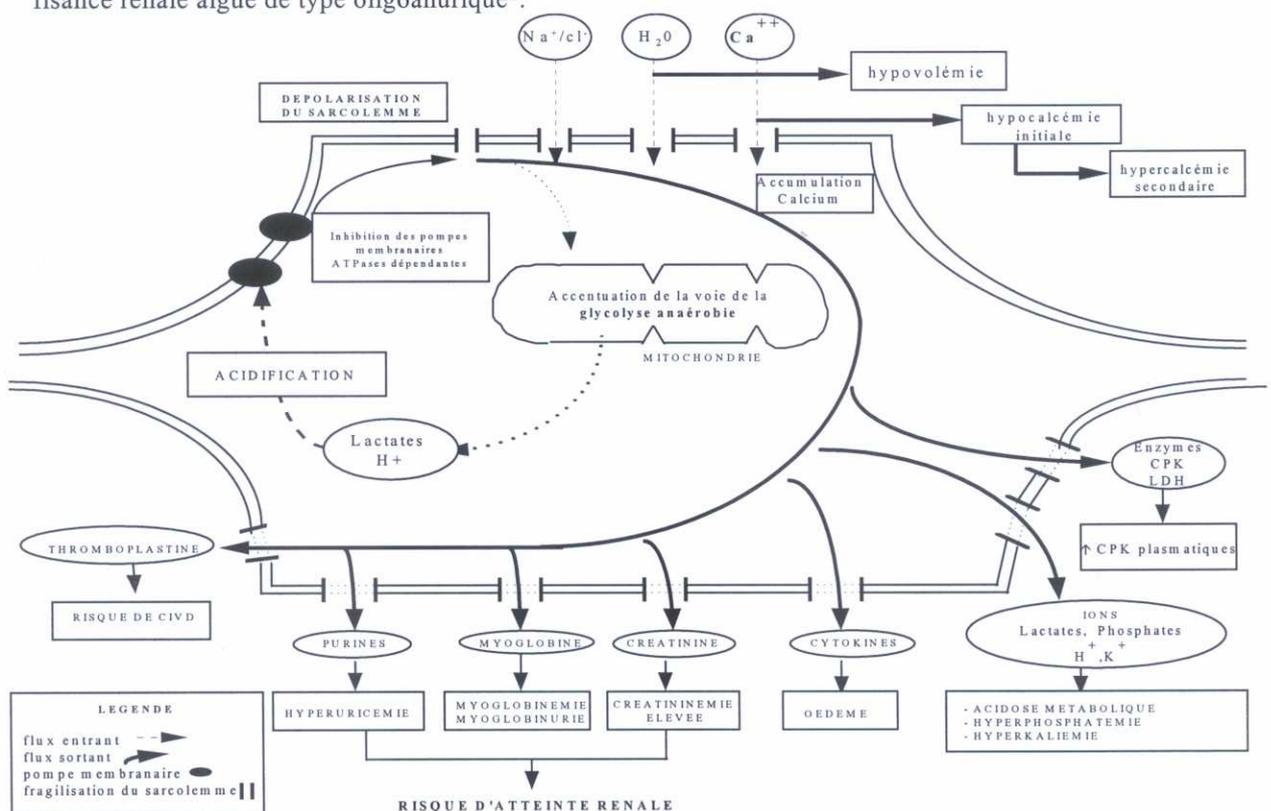
La symptomatologie d'une rhabdomyolyse est parfois discrète, se révélant par des myalgies ou une fatigabilité musculaire. Une douleur à la pression des masses musculaires, des crampes spontanées ou à l'effort peuvent également apparaître<sup>2</sup>. Une rhabdomyolyse asymptomatique peut cependant évoluer insidieusement, et seul un dosage systématique des CPK pourra la révéler<sup>3</sup>. La traduction clinique d'une rhabdomyolyse peut parfois être importante avec des douleurs musculaires intenses associées à un déficit moteur généralisé<sup>4</sup>. Ce tableau peut être aggravé d'une insuffisance cardio-respiratoire<sup>5</sup> et d'une insuffisance rénale aiguë de type oligoanurique<sup>2</sup>.

### MECANISMES BIOCHIMIQUES CELLULAIRES

Lors d'une atteinte musculaire, des lésions des myocytes apparaissent secondairement à deux types de phénomènes :

D'une part, la glycolyse anaérobie, prépondérante dans les myocytes en situation d'ischémie, produit des lactates et des protons, responsables de l'acidification du milieu intracellulaire et de l'inhibition des pompes ioniques membranaires ATPases dépendantes. Ces perturbations entraînent une dépolarisation progressive du sarcolemme (membrane plasmique des myocytes), qui libère dans le courant sanguin, ions, myoglobine et enzymes cellulaires.

D'autre part, la souffrance cellulaire est aggravée par la reperfusion du muscle qui provoque une libération de radicaux libres, une infiltration de polynucléaires neutrophiles et une accumulation intracellulaire massive de calcium<sup>2</sup>.



## REPERCUSSIONS BIOLOGIQUES DE LA RHABDOMYOLYSE : SIGNIFICATIONS ET CONSEQUENCES.

### Rhabdomyolyse et perturbations hydroélectrolytiques

Toute rhabdomyolyse s'accompagne d'une hypovolémie («séquestration liquidienne») responsable d'un état hémodynamique instable d'hémoconcentration pouvant évoluer vers une insuffisance rénale fonctionnelle<sup>2</sup>.

Certaines caractéristiques biologiques sont propres aux insuffisances rénales aiguës sur rhabdomyolyse, présentes dans 20 à 40 % des cas :

- . créatinine proportionnellement plus augmentée que l'urée.
- . élévation importante de l'uricémie et de la phosphorémie.
- . hyperkaliémie menaçante avec nécessité d'épuration extra-rénale rapide.
- . caractère le plus souvent oligoanurique de l'insuffisance rénale<sup>6</sup>.

Ces notions théoriques sont incontestablement de première importance pour le clinicien. La surveillance de la fonction rénale s'avère fondamentale (ionogramme, créatinine, pH sanguin...).

La prise en charge la plus évidente est donc l'expansion volémique. Elle doit être instaurée précocément. La quantité de liquide à perfuser peut être importante (plusieurs litres de NaCl par jour). Elle dépendra du degré de lyse musculaire, de la fonction rénale et du terrain<sup>2</sup>.

On pourra recourir à l'épuration extrarénale lorsque la réanimation volémique ne suffit pas à maîtriser les désordres hydroélectrolytiques<sup>2</sup>.

De plus, en cas de troubles du rythme cardiaque secondaires à une forte hyperkaliémie, on utilisera les procédés conventionnels de traitement de la surcharge potassique<sup>2,7</sup>.

Par contre, l'hypocalcémie initiale, résultant de la précipitation intramyocytaire de calcium, ne devra pas être corrigée car elle est transitoire et évolue, d'elle-même, vers une hypercalcémie différée<sup>2</sup> (par relargage du Ca<sup>++</sup> intracellulaire et hyperparathyroïdie secondaire)<sup>8</sup>. Une assistance ventilatoire peut également être nécessaire.

### Myoglobine et atteinte rénale ?

	MYOGLOBINEMIE	MYOGLOBINURIE
Valeurs normales	< 18 ng/mL <sup>2</sup> < 800 µg/L <sup>9</sup>	- Donne une coloration brune des urines  - N'est détectable que pour une myoglobémie > à 1,5 mg/dL <sup>4</sup>
Valeurs signalées lors de rhabdomyolyses	- rarement rapportées - 5030 - 7750 µg/L <sup>9</sup>	- Détection par bandelette à l'orthotoluidine <sup>2</sup>
Interprétation et Signification	- Expression des valeurs non standardisée - Technique complexe - Paramètre peu usité	- Elle peut être transitoire et s'estomper en cas d'anurie - Sa présence témoigne d'une rhabdomyolyse mais son absence ne récuse pas le diagnostic. - Test non spécifique, peu sensible <sup>2</sup>

Il est établi que :

- l'élévation de la myoglobémie est liée au risque d'apparition d'une nécrose tubulaire<sup>2</sup>.
- la myoglobémie est un facteur prédictif de survenue d'une insuffisance rénale aiguë<sup>8</sup>.

En théorie, la myoglobine contribuerait fortement à l'atteinte rénale. Différents mécanismes sont évoqués :

- toxicité rénale directe de la myoglobine<sup>8</sup>
- obstruction intratubulaire par des précipités de myoglobine<sup>2</sup>.

Certains auteurs défendent l'intérêt d'une solubilisation des précipités de myoglobine, par diurèse osmotique alcaline (mannitol + bicarbonate), jusqu'à obtention d'un pH urinaire supérieur à 6,5<sup>2,10</sup>.

En pratique, la myoglobine ne paraît habituellement plus considérée comme un facteur de toxicité rénale de la rhabdomyolyse. Son élimination spécifique semble de moins en moins réalisée ; beaucoup de cliniciens estiment qu'il n'y pas lieu d'intensifier le rinçage rénal.

### Créatinine phosphokinase (CPK) et expression de la lyse musculaire.

Valeurs normales UI/L	Valeurs signalées lors de rhabdomyolyses UI/L
<b>Fourchettes</b> 5 à 50 (11) 5 à 130 (1) 30 à 200 (SFBC) 0 à 132 (12)	3 100 (13) 11 785 (9) 40 000 (CAP Rennes) de 501 à 206 000 (15)
<b>Valeurs seuils</b> N < 150 (13) N < 220 (14)	
<b>Interprétation et Signification</b>	- Les valeurs usuelles des activités enzymatiques sont très variables selon les techniques de mesures et notamment la température (SFBC).  - Il est fait référence à des élévations de CPK de 5 à 10 fois les « normales » (en l'absence d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral) (2, 3).  - Variations interindividuelles du taux normal de CPK : ex CPK augmentées chez les sportifs et chez les patients ayant une myopathie préexistante (3).  - Interrogations sur le sens des valeurs très élevées des CPK.  - Rôle de la macrocréatine kinase, forme anormale de la créatine kinase (prévalence 5 %), dans la survenue de rhabdomyolyse (16).  - Pas de lien systématique entre signes cliniques et niveau des CPK.

Il est établi que :

- l'élévation des CPK est proportionnelle à l'intensité de la lyse musculaire (2).
- le pic de CPK se situe entre la 24<sup>e</sup> et la 48<sup>e</sup> heure et que la concentration diminue de 35 % par 24 H (2).
- la fraction CPK MM spécifique du muscle squelettique est significativement augmentée(2).
- l'élévation de la fraction CPK MB peut aussi s'associer à celle de la CPK MM en cas de souffrance myocardique(2, 8).

Dans la réalité, la connaissance des CPK sert à évoquer, révéler ou confirmer une rhabdomyolyse....

Dans la pratique, on tend cependant à accorder plus d'importance aux signes cliniques (phlyctènes aux points d'appui, myalgies intenses) pour le diagnostic de la rhabdomyolyse et l'extension de l'atteinte musculaire.

Ceci d'autant plus que le niveau des CPK n'est ni prédictif ni corrélé au risque de survenue d'une insuffisance rénale<sup>2</sup>.

## PLACE DES SUBSTANCES TOXIQUES ET MEDICAMENTEUSES DANS LES RHABDOMYOLYSES

Le diagnostic étiologique doit initialement éliminer les autres causes de rhabdomyolyses :

- rhabdomyolyses traumatiques et/ou ischémiques (consécutives à des «crush-syndromes»), des accidents, catastrophes naturelles, écrasement, brûlures, obstructions artérielles aiguës, hyperthermies d'effort...

- infections bactériennes (endotoxines myonécrosantes), ou virales (Influenzae...)<sup>2</sup>.

La majorité des Rhabdomyolyses (jusqu'à 80 %) sont dues à des substances médicamenteuses ou toxiques parmi lesquelles 20 % seraient imputables à la consommation d'alcool. Les cas les plus sévères de rhabdomyolyses compliquées surviennent généralement dans un contexte prédisposant à une nécrose musculaire : coma, convulsions, hypothermie, hypokaliémie, etc... Intervient ici la notion de *rhabdomyolyses secondaires* qui se produisent dans des circonstances particulières<sup>10</sup>.

C'est classiquement le cas de personnes éthyliques chroniques, victimes d'intoxications médicamenteuses (tentative de suicide aux benzodiazépines, par exemple) : Myopathie alcoolique + Myorelaxation due aux psychotropes + immobilisation comateuse conjuguées favorisent la rhabdomyolyse.

Au contraire, certaines *rhabdomyolyses primaires* peuvent être indépendantes des circonstances. Elles sont liées à la myotoxicité directe du produit incriminé (exemple-type des hypolipémiants)<sup>8</sup>. L'existence de facteurs de risque n'est pas à négliger pour autant. Ils peuvent favoriser le développement d'une rhabdomyolyse et majorer sa gravité : insuffisance rénale, hypothyroïdie<sup>2</sup>, myopathie héréditaire<sup>3</sup>.

Ainsi, l'éventualité d'une rhabdomyolyse déclenchée par l'administration d'hypolipémiants peut être renforcée dans un contexte de myopathie héréditaire (Maladie de Duchenne, myopathie de Becker, glycogénose...)<sup>3</sup>.

### Substances déclenchant/favorisant une rhabdomyolyse (primaire/secondaire) - Liste non exhaustive<sup>1,4,8,10,16,17</sup>

	Mécanismes	Produits incriminés
Rhabdomyolyses primaires	<u>ACTION AU NIVEAU MYOCYTAIRE</u> ATTEINTE RETICULAIRE (stimulation du canal calcique réticulaire)	Intoxications par - théophylline - amphétamine - caféine - phénylcyclidine...
	FRAGILISATION DU SARCOLEMME	- Venins (insectes, serpents) - Hypolipémiants (doses thérapeutiques) : . fibrates . statines - Alcool (myotoxicité directe)① - Hypolipémiants - Alcool ①
	<u>ACTION SUR LE METABOLISME DU GLUCOSE</u>	- Hypolipémiants - Alcool ①
	<u>ACTION SUR LE SYSTEME NORADRENERGIQUE</u> (blocage de la recapture synaptique, vasoconstriction artériolaire, ischémie musculaire)	- Cocaïne ②
	<u>MECANISMES MAL CONNUS</u> (souvent cas isolés)	- Antituberculeux - Acide ε-amino-caproïque - Amiodarone - Fénovérine③ (déficit induit en carnitine ?) <sup>13</sup> - Interféron α-2b - Ciclosporine - Ibuprofène - Neuroleptiques (anomalie de la perméabilité membranaire au calcium ?)... - Propofol
Rhabdomyolyses secondaires	<u>MYORELAXATION</u> Immobilisation prolongée Contexte de coma par intoxication	- Benzodiazépines - Carbamates - Barbituriques - Acide valproïque
	<u>CONVULSIONS</u> - ↗ demande énergétique → lyse musculaire	<b>Agents convulsivants</b> - Isoniazide - Strychnine - Imipraminiques - Ethylène-glycol...
	<u>HYPERACTIVITE/HYPERTONICITE MUSCULAIRE</u>	- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (surtout si association) ex : Fluoxétine - Neuroleptiques au cours du syndrome malin des neuroleptiques
	<u>FRAGILITE MUSCULAIRE ACQUISE</u> (cas des intoxications chroniques)	- Alcool (myopathie alcoolique acquise)① - Héroïne/Cocaïne②
	<u>PERTURBATIONS THERMIQUES</u> : difficulté d'acclimatation (nourrissons, vieillards...), anhidrose, fièvre, troubles myopathiques de la thermogénèse...	- Anticholinergiques, extraits thyroïdiens, amphétamines, - Ecstasy, cocaïne②, LSD, alcool①...
	<u>HYPOKALIEMIE IATROGENE</u> (Prise abusive ou chronique de drogues hypokaliémiantes). L'hypokaliémie modifie l'adaptation circulatoire du muscle au travail et entraîne une ischémie régionale (anomalie de la microcirculation musculaire).	- Laxatifs hypokaliémiantes - Diurétiques hypokaliémiantes - Amphotéricine B...
<u>DIVERS</u> (prédispositions génétiques)	- Hyperthermies malignes anesthésiques ou autres	

①/② Les rhabdomyolyses liées à l'alcool ou à la cocaïne sont mixtes (caractères primaire et secondaire associés)

② L'incidence de la rhabdomyolyse chez les consommateurs de cocaïne est estimée à 24 %<sup>18</sup>.

③ Sans que le nom de la spécialité n'ait été changé, la composition du Spasmopriv® a été modifiée en 1996 (mébévérine à la place de fénovérine, et disparition des mentions de risque de rhabdomyolyse).

### Cas des hypolipémiants

La classe thérapeutique des hypolipémiants est la plus souvent incriminée dans les rhabdomyolyses iatrogènes, notamment les fibrates et les statines<sup>4</sup>.

Plusieurs mécanismes biochimiques pourraient expliquer leur toxicité musculaire :

. augmentation de la fluidité membranaire des myocytes par diminution des phospholipides et du pool de cholestérol disponible<sup>3</sup>.

• *de plus, pour les fibrates* :

. diminution des processus oxydatifs du glucose et des acides gras, d'où baisse du rendement énergétique<sup>3,16</sup>

augmentation concomitante du métabolisme oxydatif de certains acides aminés, d'où baisse de la synthèse protéique musculaire<sup>16</sup>.

• **de plus pour les statines :**

diminution de la synthèse du cholestérol et donc de ses dérivés comme l'ubiquinone (coenzyme Q10), impliquée dans

la chaîne respiratoire mitochondriale. La production d'ATP est entravée par ce dysfonctionnement<sup>3,16</sup>.

N.B. L'ubidécàrènone IUVACOR® (ATU Nominative) n'a actuellement d'indications que dans le cadre des traitements des déficiences en coenzyme Q 10 et des myopathies mitochondriales.

Estimation de l'incidence des rhabdomyolyses sous hypolipémiants <sup>16</sup>	Statines	Fibrates	Autres classes thérapeutiques
Notification de 13 cas de rhabdomyolyses au CRPV de Montpellier (de 1989 à 1995) (CPK de 6 à 628 fois la normale)	1/13 Simvastatine	5/13 Fénofibrate : 3 Ciprofibrate : 2	7/13 dont Ciclosporine : 1 Psychotropes : 1 Diurétiques Hypokaliémiants : 1
Signalement de 205 cas de rhabdomyolyses par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (périodes non précisées)	55/205 Simvastatine : 49 Pravastatine : 6 Lovastatine : 0	81/205 Fénofibrate : 35 Ciprofibrate : 33 Bézafibrate : 10 Gemfibrozil : 3	69/205 dont Fénovérine : 38 Psychotropes : 6 Furosémide : 5 Amiodarone : 5 Théophylline : 4 AINS : 4
D'après 131 cas bibliographiques de rhabdomyolyses imputées à 36 médicaments différents (périodes non précisées)	21/131 Lovastatine : 13 Simvastatine : 5 Pravastatine : 3	22/131 Clofibrate : 8 Ciprofibrate : 5 Fénofibrate : 4 Bézafibrate : 3 Gemfibrozil : 2	88/131 dont Fénovérine : 45 Psychotropes : 16 Acide ε-amino-caproïque : 6 AINS : 6 Théophylline : 2 Amiodarone : 1

Caractéristiques des rhabdomyolyses aux hypolipémiants <sup>16</sup>	Statines	Fibrates
DELAI D'APPARITION DE LA RHABDOMYOLYSE APRES INSTAURATION DU TRAITEMENT	Ex : Lovastatine entre 3 semaines et 2 mois	CRPV Montpellier 19 jours à 4 mois ½ (Délai moyen 2 mois) Ex : Clofibrate entre 36 h et 2 ans
EFFET DOSE-DEPENDANT	Hypothétique (suspecté ponctuellement)	Etabli Ex : arrêt de commercialisation en 1995 du BI-LIPANOR® 200 mg au profit du LIPANOR® 100 mg
POTENTIALISATION PAR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES <sup>10,19</sup> (majoration des risques de rhabdomyolyse)	+ Inhibiteurs enzymatiques - Macrolides (érythromycine, clarithromycine) - Antifongiques azolés - Ciclosporine + Autres hypolipémiants - Statines - Fibrates	+ Autres hypolipémiants - Statines - Fibrates + Ibuprofène (ponctuellement)

L'évolution est généralement favorable après l'arrêt du traitement hypolipémiant (les médicaments cités lors des très rares cas de rhabdomyolyses fatales étant l'interféron α-2b<sup>20</sup> et l'acide ε-amino-caproïque<sup>9</sup>). Les signes cliniques (myalgies) disparaissent dans un délai de 15 à 35 jours. La normalisation biologique se réalise généralement en quelques semaines (ex : cas des fibrates)<sup>10,16</sup>. Le stade d'insuffisance rénale aiguë semble rarement atteint.

Au vu de la littérature étudiée, il semblerait donc nécessaire de sensibiliser les praticiens et les patients au risque de rhabdomyolyse médicamenteuse et d'être attentif à ses signes annonciateurs. Au moindre doute, il est indispensable d'arrêter le traitement, de documenter le degré de gravité de la rhabdomyolyse et de mettre en place une surveillance de la fonction rénale.

Une réhydratation peut être opportune à titre préventif. Elle sera de règle en cas de perturbation volémique, et pourra être plus intensive si la fonction rénale est compromise.

La réintroduction d'un traitement hypolipémiant se fera avec la plus grande prudence (à doses thérapeutiques minimales)<sup>4</sup>. Le risque de réactions croisées entre fibrates et statines pourra faire envisager d'opter pour un traitement de mécanisme pharmacologique différent (ex : cholestyramine). Aucun médicament ne peut être considéré comme absolument sûr, en particulier chez les personnes à risques (états ou circonstances d'altérations musculaires)<sup>3</sup>.

**Catherine GAUDY**  
Interne en Pharmacie

**Laurence AUGEREAU**  
Pharmacien Attaché

**REFERENCES :**

1. LE GARNIER-DELMARRE. Dictionnaire de Médecine 24è Ed. 1995.
2. ADNET P. et al. Encycl. Med Chir 1997 ; 38-918-A-10 - 25-484-B-10.
3. FRANC S. et al. Presse Médicale 1997 ; 26 (38) : 1855-58.
4. CHICHMANIAN R. M. et al. Ann Med Intern 1991 ; 142 (8) : 587-591.
5. BORDET R. et al. Thérapie 1994 ; 49 : 129-32.
6. LANORE J.J. et al. Encycl Med Chir 1993 ; 36-920-A-10.
7. MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia 31st Ed° 1996 ; 1171-3.
8. KÖPPEL C. Medical Toxicology and Adverse Drug Experience 1989 ; 4 : 108-26
9. SEYMOUR B.D. et al. Ann Pharmacotherapy 1997 ; 31 : 56-8.
10. Micromedex Inc 1998 ; vol 96 Drugdex, Drug Consults.

11. Dictionnaire DOROSZ : MALOINE 1998 ; 18 : 1614.
12. RAIMONDEAU J. et al. Presse Médicale 1992 ; 21 (14) : 663-4.
13. BERTRAND F. et al. THERAPIE 1992 ; 47 : 442-3.
14. SULTAN S. THERAPIE 1992 ; 47 : 443
15. TIBERGHIE F. Presse Médicale 1994 ; 23 (13) : 629.
16. ROUQUETTE P. Thèse Médecine 1998 ; Rhabdomyolyse et médicaments : revue de la littérature et étude de cas du CRPV de Montpellier.
17. SPORER K.A. Drug Safety 1995 ; 13 (2) : 94-104.
18. WELCH R.D. Ann Emerg Med 1991 ; 20 (2) : 154-157.
19. Dictionnaire VIDAL - OVP Edition du Vidal, Paris 1998.
20. REINHOLD U. Lancet 1997 ; 349 : 540-41.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, L. AUGEREAU Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES  
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES  
Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : Pr J. BOUGET, Service Accueil-Urgences, Dr A. BAERT, Centre Anti-Poisons C.H.R. Rennes.  
Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu  
35064 RENNES CEDEX ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10