



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

La myopathie cortisonique[☆]

Rosa Maria Rodrigues Pereira^{*}, Jozélio Freire de Carvalho

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Reumatologia, Av. Dr. Arnaldo, 455, 3^e andar, sala 3105, 01246-903 São Paulo, Brésil

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 février 2010

Mots clés :

Myopathie

Glucocorticoïdes

Faiblesse musculaire

Muscle

Atrophie des fibres de type II

RÉSUMÉ

La myopathie cortisonique, caractérisée par une faiblesse musculaire indolore, une asthénie et une amyotrophie, constitue un effet indésirable de la corticothérapie. Elle est la plus fréquente des myopathies iatrogènes d'origine médicamenteuse. Sa fréquence est de 60 % et elle a été très décrite plus souvent avec l'utilisation de glucocorticoïdes fluorés. Les glucocorticoïdes ont un effet catabolique direct sur le muscle, diminuant la synthèse protéique et augmentant le taux du catabolisme des protéines, conduisant ainsi à l'atrophie musculaire. Il est important en pratique clinique de faire la distinction entre myopathie cortisonique et myopathie inflammatoire. Son traitement repose sur la diminution de la posologie, et si possible l'arrêt, de la corticothérapie. Les glucocorticoïdes fluorés, comme la dexaméthasone, devraient être remplacés par des glucocorticoïdes non fluorés comme la prednisone. Des traitements non validés pourraient être essayés comme l'IGF-I, les acides aminés branchés, la créatine, les androgènes comme la testostérone, la nandrolone et la déhydroépiandrosterone ou encore la glutamine.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La myopathie cortisonique a été décrite pour la première fois en 1932 par Harvey Cushing dans le cadre du syndrome de Cushing [1]. Depuis l'arrivée des glucocorticoïdes en tant qu'agents thérapeutiques en 1950, les cliniciens sont vigilants vis-à-vis de la myopathie cortisonique. La myopathie cortisonique, caractérisée par une faiblesse musculaire, sans douleurs musculaires, une asthénie et une amyotrophie, constitue un effet indésirable de la corticothérapie et représente la plus fréquente des myopathies iatrogènes d'origine médicamenteuse. Si elle peut toucher n'importe quel patient, ceux atteints d'un cancer et les patients plus âgés sont les plus à risque de développer cet effet indésirable [2]. On a rapporté une incidence de 60 % de cette complication [3] et elle a été associée de manière privilégiée à l'utilisation de glucocorticoïdes fluorés [4].

2. Physiopathologie

Les glucocorticoïdes ont un effet catabolique direct sur le muscle, diminuant la synthèse protéique et augmentant le taux du catabolisme des protéines, conduisant ainsi à l'atrophie musculaire [5,6]. Cet effet catabolique direct peut faire intervenir plusieurs mécanismes : une inhibition du transport des acides aminés dans le muscle, avec des répercussions sur la synthèse des protéines ; une

inhibition de l'effet stimulant de l'insuline, de l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-I) et des acides aminés (en particulier de la leucine) dans la phosphorylation de deux facteurs qui jouent un rôle clé dans la synthèse protéique : *eIF4E-binding protein 4E-BP1* (4E-BP1) et *ribosomal protein S6-kinase 1* (S6-kinase 1) ; inhibition de la myogénèse par le biais d'une inhibition de la synthèse de la myogénine qui est un facteur de transcription impliqué dans la différenciation des cellules satellites au sein des fibres musculaires. L'inhibition de la synthèse protéique par les glucocorticoïdes est due principalement à un kinase cible de la rapamycine chez les mammifères et responsable de la phosphorylation de 4E-BP1 et de S6-kinase 1 [6].

L'effet catabolique des glucocorticoïdes est la conséquence de l'activation des plus importants systèmes cellulaires protéolytiques : le système ubiquitine-protéasome, le système lysosomal (cathepsines) et le système dépendant du calcium (calpaïnes). La dégradation protéique induite par les glucocorticoïdes touche en premier lieu les protéines myofibrillaires comme en témoigne l'augmentation de l'excrétion urinaire de la 3-méthyl-histidine. Puisque les protéasomes ne peuvent pas dégrader les myofibrilles intactes, on pense que l'actine et la myosine doivent être dissociées des myofibrilles avant d'être détruites par le système ubiquitine-protéasome [7]. Certaines études in vivo suggèrent que la caspase 3 pourrait être impliquée dans la destruction musculaire induite par les glucocorticoïdes. Les voies de signalisation impliquées dans cette dégradation protéique sont le facteur de transcription *Forehead box* (FOX) de classe O et la glycogène-synthétase kinase 3 bêta [6].

Des facteurs locaux peuvent aussi être impliqués dans la physiopathologie de la myopathie cortisonique. De plus, les glucocorticoïdes peuvent entraîner une atrophie musculaire car ils

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2010.02.025).

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rosamariarp@yahoo.com (R.M.R. Pereira).

agissent sur la production de facteurs locaux de croissance musculaire. Ils inhibent la production musculaire d'IGF-I qui stimule la croissance musculaire en augmentant la synthèse protéique et la myogenèse, mais aussi en diminuant l'apoptose et la protéolyse. D'un autre côté, les glucocorticoïdes stimulent la production musculaire de la myostatine, facteur inhibant la croissance musculaire par le biais d'une diminution de la synthèse protéique, mais aussi de la prolifération et de la différenciation des cellules satellites [8]. La myostatine entraîne une amyotrophie par d'autres mécanismes : elle inverse la voie IGF-I/IP3K/Akt qui est hypertrophique ; elle augmente le taux de FOX O active augmentant ainsi l'expression des facteurs atrophiants par l'inhibition de la phosphorylation d'Akt [6].

Le dysfonctionnement des mitochondries constitue un autre mécanisme de la myopathie cortisonique. Des études ont montré que les mitochondries sont élargies ou agrégées et que les glucocorticoïdes diminuent les capacités oxydatives des mitochondries [9].

3. Manifestations cliniques

La myopathie cortisonique peut se présenter sous une forme aiguë ou sous une forme chronique, soit en début de traitement, soit au cours de la phase d'entretien de la corticothérapie, notamment quand la posologie est augmentée au cours de la phase chronique du fait d'une poussée de la maladie. La forme aiguë survient le plus souvent dans les unités de réanimation. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et distale, d'évolution rapidement progressive. Les muscles respiratoires peuvent être touchés et la guérison peut prendre plusieurs mois [8]. En réanimation, les patients sont généralement traités par de fortes doses de glucocorticoïdes, peuvent avoir des déficits nutritionnels satellites d'infections, peuvent être sous ventilation artificielle et recevoir des agents neuromusculaires non dépolarisants [10].

La forme chronique de la myopathie cortisonique est caractérisée par une faiblesse musculaire d'évolution lentement progressive, qui ne s'accompagne pas le plus souvent de douleurs musculaires, mais comporte parfois des douleurs peu intenses, touchant les muscles proximaux, en particulier ceux de la ceinture pelvienne, et plus rarement les muscles distaux [11]. Elle peut entraîner une amyotrophie qui ne régresse qu'en plusieurs semaines ou plusieurs mois [12,13]. Le syndrome cushingoïde (faciès lunaire, diabète, troubles de l'humeur, fragilité cutanée et ostéoporose) est fréquemment, mais non constamment, présent [14]. En ce qui concerne le risque d'ostéoporose et de fracture, Natsui et al. [15] ont montré que la corticothérapie à fortes doses entraîne une baisse rapide de la densité minérale de l'os trabéculaire et une diminution de la masse corporelle maigre, suggérant que cette diminution de la masse maigre pouvait jouer un rôle dans l'augmentation du risque fracturaire.

Les sujets les plus à risque de développer une myopathie cortisonique sont les sujets âgés, ceux atteints d'un cancer, ceux ayant une pathologie touchant les muscles respiratoires, ceux ayant une balance azotée négative avant le début de la corticothérapie et ceux n'ayant pas d'activité physique [2].

4. Type et posologie des glucocorticoïdes à l'origine d'une myopathie

La myopathie cortisonique est plus fréquente lors de la prescription des glucocorticoïdes fluorés comme la dexaméthasone, la bêtaméthasone et la triamcinolone, que lors de la prise de glucocorticoïdes non fluorés comme la prednisone et la prednisolone. La posologie des glucocorticoïdes entraînant une myopathie iatrogène est très variable selon les patients. Certains patients développent une myopathie cortisonique après de faibles doses de glucocorticoïdes tandis que d'autres peuvent recevoir de fortes doses pendant des mois ou des années sans effet musculaire indésirable. Néan-

moins, les posologies inférieures ou égales à 10 mg/j de prednisone, ou son équivalent, donnent rarement une myopathie cortisonique. Les posologies plus élevées peuvent entraîner une faiblesse musculaire d'apparition plus rapide, qui peut survenir dans les deux premières semaines du traitement. L'utilisation d'une dose de prednisone (ou équivalent) de 40 à 60 mg/j pendant au moins un mois entraîne à des degrés divers une faiblesse musculaire [2].

Les traitements par glucocorticoïdes non fluorés, particulièrement la méthylprednisolone peut entraîner une faiblesse musculaire aiguë dans des situations de stress comme lors d'une atteinte aiguë de la moelle épinière ou lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [16,17]. Il est bien connu que lors de l'utilisation conjointe de la dexaméthasone et de l'antiépileptique phénytoïne, le risque de myopathie cortisonique est significativement diminué. La phénytoïne pourrait stimuler le métabolisme hépatique des corticostéroïdes [18]. Les corticostéroïdes inhalés sont rarement à l'origine d'une myopathie cortisonique. Si une myopathie cortisonique survient dans ces conditions, elle est rapidement réversible à l'arrêt de la corticothérapie inhalée [19]. Il a été rapporté de manière anecdotique une myopathie cortisonique après injection épidurale de glucocorticoïdes [20].

5. Examens complémentaires

Les patients atteints d'une myopathie cortisonique ont habituellement des enzymes musculaires normales ou discrètement augmentées. Les taux des aldolases et des aminotransférases sont habituellement normaux. Toutefois, dans les formes aiguës, les CPK et les aldolases peuvent être augmentées. Le taux des CPK peut être augmenté de 50 % chez les patients de réanimation. Les résultats de l'électromyogramme (EMG) varient en fonction de l'évolution : l'EMG est normal au cours de la phase précoce, puis apparaissent au cours de la phase tardive des anomalies myogènes avec des potentiels polyphasiques de courte durée et de faible amplitude, sans activité spontanée à l'insertion de l'aiguille [21]. Si une biopsie musculaire est pratiquée, elle peut montrer : une atrophie non spécifique des fibres musculaires de type IIb, qui sont des fibres à forte activité glycolytique et à faible activité oxydative ; l'absence d'infiltrat inflammatoire ; des variations de taille des fibres musculaires avec des noyaux en position centrale ; plus rarement, des signes de nécrose musculaire.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui est utilisée dans le diagnostic et le suivi des myopathies inflammatoires, pourrait représenter un nouvel outil diagnostique de la myopathie cortisonique. Toutefois, chez les patients traités par corticothérapie pour une myopathie inflammatoire idiopathique et où la faiblesse musculaire proximale s'aggrave, Lovitt et al. [22] ont suggéré qu'il était difficile de distinguer une myopathie cortisonique d'une aggravation de la maladie musculaire initiale. De plus, l'IRM n'a pas été évaluée dans la myopathie cortisonique [22].

6. Diagnostic différentiel entre myopathie cortisonique et myopathie inflammatoire

Quand, dans une myopathie inflammatoire (polymyosite ou dermatomyosite) traitée par glucocorticoïdes, la faiblesse musculaire s'aggrave, il est difficile de faire le diagnostic différentiel entre une aggravation de la maladie inflammatoire sous-jacente et la survenue d'une myopathie cortisonique. Certains des éléments pouvant aider à ce diagnostic différentiel sont exposés au [Tableau 1](#).

7. Traitement

Devant une myopathie cortisonique, la corticothérapie devrait être arrêtée, ou sa posologie réduite, sauf quand l'état du patient

Tableau 1
Diagnostic différentiel entre myopathie cortisonique et myopathie inflammatoire.

	Myopathie cortisonique	Myopathie inflammatoire
Apparition de la faiblesse musculaire	Au moins un mois après le début de la corticothérapie	Au cours des phases actives de la maladie
Syndrome cushingoïde	Présent	Présent ou absent
Enzymes musculaires sériques	Normales ou légèrement augmentées	Augmentées
Réduction ou arrêt de la corticothérapie	Amélioration en 3 à 4 semaines	Aggravation
Créatine urinaire	Augmentée, mais diminuée après arrêt de la corticothérapie	Augmentée, mais majoration de cette augmentation après arrêt de la corticothérapie
Électromyogramme	Normal, ou potentiels d'actions polyphasiques de faible amplitude, sans activité spontanée à l'insertion de l'aiguille	Potentiels d'actions polyphasiques de faible amplitude et de haute fréquence avec une activité spontanée à l'insertion de l'aiguille et potentiels de fibrillation spontanée
Biopsie musculaire	Atrophie musculaire des fibres de type IIb	Infiltrats inflammatoires en situation endomysiale ou périvasculaire (polymyosite) et atrophie périfasciculaire (dermatomyosite)
IRM musculaire	Pas d'étude	Phase précoce : anomalies de type œdémateux, focales ou diffuses, relativement symétriques, en T2 Phase chronique : anomalies relativement symétriques, en hypersignal T1 et T2, représentant des zones de transformation graisseuse

contre-indique de telles modifications. Une amélioration de la force musculaire peut être observée dans les trois à quatre semaines après l'arrêt des glucocorticoïdes. Dans ces cas, les glucocorticoïdes fluorés comme la dexaméthasone devraient être remplacés par un glucocorticoïde non fluoré comme la prednisone ; il faut prescrire la posologie la plus faible possible recommandée. Des traitements non validés ont été essayés comme l'IGF-I, les acides aminés branchés, la créatine, les androgènes comme la testostérone, la nandrolone et la déhydroépiandrosterone, ou encore la glutamine. Comme nous l'avons évoqué précédemment, la stimulation de l'IGF-I et l'inhibition de la myostatine semblent constituer des cibles thérapeutiques prometteuses dans la myopathie cortisonique. Dans des modèles animaux, il a été montré que l'augmentation de l'expression de l'IGF-I ou la délétion du gène de la myostatine prévient l'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes [8]. L'administration d'acides aminés branchés peut mimer l'effet d'un mélange d'acides aminés dans la stimulation de la synthèse protéique du muscle squelettique [23]. Néanmoins, ni la supplémentation en acides aminés branchés, ni l'administration de leucine, n'apportent de bénéfice [24]. Des études expérimentales ont montré que la supplémentation en créatine peut atténuer la perte musculaire et améliorer les performances physiques chez les animaux traités par glucocorticoïdes [25,26]. La déhydroépiandrosterone (DHEA) est le principal androgène sécrété par les glandes surrénales. Sa sécrétion diminue avec l'âge et dans les pathologies chroniques sévères comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. L'administration de glucocorticoïdes inhibe la sécrétion de l'hormone corticotrope, ce qui entraîne une involution de cortex surrénalien, et par conséquent diminue la production de DHEA. Il a été suggéré que l'administration de DHEA pouvait diminuer les effets cataboliques des glucocorticoïdes, notamment la survenue de la myopathie cortisonique [27]. La glutamine est un acide aminé essentiel dans les états cataboliques. La glutamine et l'alanyl-glutamine pourraient prévenir l'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes [28].

Il existe peu de données dans la littérature concernant le rôle de l'activité physique dans la prévention et le traitement de la myopathie cortisonique. Seules quelques études ont démontré que les exercices en aérobie et en résistance pouvaient diminuer l'atrophie musculaire chez les patients ayant une myopathie cortisonique [29,30].

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Ce travail a bénéficié de l'aide financière du *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (305691/2006-6) à RMR Pereira et de la *Frederico Foundation* à JF Carvalho.

Références

- [1] Cushing H. The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestation. *Johns Hopkins Med J* 1932;50:137.
- [2] Miller ML. Glucocorticoid-induced myopathy. Up to date, version 16.3; 2009.
- [3] Batchelor T, Taylor L, Thaler H, et al. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997;48:1234–8.
- [4] Anagnos A, Ruffi RL, Kaminski H. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 1997;15:673–96.
- [5] Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002;32:345–53.
- [6] Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008;197:1–10.
- [7] Hasselgren PO, Fischer JE. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Ann Surg* 2001;233:9–17.
- [8] Van Balkom RH, van Der Heijden HF, van Herwaarden CL, et al. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med* 1994;45:114–22.
- [9] Mitsui T, Azuma H, Nagasawa M, et al. Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *J Neurol* 2002;249:1004–9.
- [10] Zochodne D. Myopathies in the intensive care unit. *Can J Neurol Sci* 1998;25:S40–2.
- [11] Guis S, Mattéi JP, Lioté F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:877–907.
- [12] Fernandez-Sola J, Cusso R, Picado C, et al. Patients with chronic glucocorticoid treatment develop changes in muscle glycogen metabolism. *J Neurol Sci* 1993;117:103–6.
- [13] Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 2005;57:23–34.
- [14] Bowyer SL, Lamothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:234–42.
- [15] Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17:105–8.
- [16] Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2005;43:199–203.
- [17] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network.

- Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671–84.
- [18] Dropch EJ, Soong SJ. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology* 1991;41:1235–9.
- [19] Herzog AG. Proximal myopathy associated with inhaled steroids. *JAMA* 1999;281:37.
- [20] Boonen S, Van Distel G, Westhovens R, et al. Steroid myopathy induced by epidural triamcinolone injection. *Br J Rheumatol* 1995;35:385–6.
- [21] Ruff RL, Weissmann J. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 1988;6:575–92.
- [22] Lovitt S, Marden FA, Gundogdu B, et al. MRI in myopathy. *Neurol Clin* 2004;22:509–38.
- [23] Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr* 2006;136:227S–31S.
- [24] Rieu L, Sornet C, Grizard J, et al. Glucocorticoid excess induces a prolonged leucine resistance on muscle protein synthesis in old rats. *Exp Gerontol* 2004;39:1315–21.
- [25] Menezes LG, Sobreira C, Neder L, et al. Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. *J Appl Physiol* 2007;102:698–703.
- [26] Campos AR, Serafini LN, Sobreira C, et al. Creatine intake attenuates corticosteroid-induced impairment of voluntary running in hamsters. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:490–4.
- [27] Robinson B, Cutolo M. Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided with glucocorticoids? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:488–95.
- [28] Hickson RC, Wegrzyn LE, Osborne DF, et al. Alanyl-glutamine prevents muscle atrophy and glutamine synthetase induction by glucocorticoids. *Am J Physiol* 1996;71:R1165–72.
- [29] Lapier TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17:76–84.
- [30] Horber FF, Scheidegger Jr, Grünig BE, et al. Evidence that prednisone-induced myopathy is reversed by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:83–8.