

Nouvelles pistes dans le traitement du sepsis — Place des statines

Novel approaches in the treatment of sepsis — The place of statins

A. Mekontso Dessap

© SRLF et Springer-Verlag France 2010

Introduction

Les statines sont des substances hypolipémiantes puissantes, dont l'efficacité pour améliorer la survie dans la prévention primaire et secondaire de l'athérosclérose a été démontrée dans de nombreux essais cliniques randomisés [1–6]. De manière intéressante, dans plusieurs de ces essais, l'effet positif incluait des effets non coronaires (effets pléiotropes). Par exemple, le traitement par statines est associé à la baisse des niveaux de protéine C réactive (CRP) dans de nombreux essais cliniques, bien que l'importance de cet effet varie selon les molécules étudiées [7]. En inhibant l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase et la voie enzymatique du mévalonate au cholestérol, les statines réduisent non seulement la synthèse de cholestérol mais également la production de plusieurs de ses précurseurs intermédiaires non stéroïdiens isoprénoïdes, qui sont impliqués comme protéines d'ancrage à la membrane dans diverses fonctions cellulaires [8]. Plusieurs modèles cellulaires et animaux démontrent l'activité pléiotrope des statines, y compris leurs propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, immunomodulatrices, d'amélioration de la fonction endothéliale, de réduction de la thrombogénicité sanguine et de « donneur de monoxyde d'azote ». Ces effets peuvent expliquer l'effet des statines sur la séquence d'événements pro- et anti-inflammatoires se produisant pendant le sepsis.

Statines et physiopathologie du sepsis

Phase active de l'inflammation

Les statines affectent la production de beaucoup de protéines de la phase active de l'inflammation, y compris la CRP. Dans un modèle de souris transgéniques, l'atorvastatine et la

simvastatine diminuent les niveaux de CRP de base et après stimulation par l'IL-1 β , indépendamment de la baisse du cholestérol et de l'effet sur la production d'IL-6, par probable régulation négative de la réponse de l'hépatocyte à la cytokine [9]. D'autres études suggèrent que l'inhibition des dérivés stérol et non stérol du métabolisme du mévalonate joue un rôle important dans l'effet anti-inflammatoire in vivo des statines, avec inhibition du recrutement des leucocytes et de la production de diverses cytokines en réponse au lipopolysaccharide (LPS) [10]. La simvastatine réduit notamment la production de cytokines par les cellules mononuclées du sang [11].

Coagulation

Le traitement par statines atténue l'inflammation mais aussi les processus procoagulants induits par le LPS. Dans un essai en double insu contre placebo sur 20 sujets sains, un prétraitement de quatre jours de simvastatine a prévenu de manière significative les augmentations de la CRP ultrasensible (hsCRP) et du *Monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) (tous deux inducteurs du facteur tissulaire) observées après administration de LPS [12]. Les statines (notamment l'atorvastatine et la simvastatine) peuvent réduire l'activité procoagulante à différentes étapes de la cascade de coagulation, y compris l'activation plaquettaire, l'activité du facteur tissulaire, la conversion de la prothrombine en thrombine et l'activité de la thrombine [13–16]. Des études expérimentales et cliniques ont récemment suggéré que les statines peuvent stimuler la fibrinolyse. De plus, l'expression et l'activité fonctionnelle de la thrombomoduline endothéliale humaine (dont le déficit acquis est d'une importance physiopathologique cruciale lors des syndromes septiques) sont fortement augmentées par l'atorvastatine et la simvastatine [17].

Fonction endothéliale

Le syndrome de défaillance multiviscérale est une complication fréquente du sepsis, dont la physiopathologie implique l'activation, le dysfonctionnement et l'apoptose

A. Mekontso Dessap (✉)
Service de réanimation médicale,
hôpital Henri-Mondor,
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
F-94010 Créteil, France
e-mail : armand.dessap@hmn.aphp.fr

des cellules endothéliales. L'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales activées est une étape importante dans la progression du sepsis. La réduction de l'expression du CD11b et l'inhibition de l'adhésion CD11b-dépendante des monocytes à l'endothélium peuvent expliquer le bénéfice clinique des statines dans le sepsis [18]. Les statines empêchent le roulement, l'adhésion, la transmigration et l'extravasation des leucocytes aux sites d'inflammation [19]. L'apoptose des cellules endothéliales est provoquée par de nombreux facteurs généralement liés à la bactériémie et au sepsis, et elle peut être prévenue par l'utilisation de simvastatine [20,21]. Enfin, l'atorvastatine contribue à la mobilisation à partir de la moelle osseuse des cellules progénitrices impliquées dans la réparation des lésions endothéliales (cellules souches circulantes endothéliales) [22].

Hémodynamique

Du point de vue hémodynamique, les statines peuvent améliorer le pronostic du sepsis en préservant la réactivité cardiovasculaire. Dans une étude randomisée contre placebo portant sur 20 volontaires sains, la simvastatine a préservé la réactivité vasculaire à la noradrénaline et à l'acétylcholine au niveau de l'avant-bras après administration de LPS [23]. Des résultats semblables ont été obtenus dans des modèles animaux [24]. Pendant le sepsis, la production de TNF-alpha et d'IFN-gamma inhibe la NO-synthase endothéliale constitutive (cNOS), alors que la NO-synthase inductible (iNOS) est surexprimée par l'intermédiaire de l'activation transcriptionnelle des facteurs STAT-1 et NF-kappaB [25], contribuant probablement au choc vasoplégique [26]. Le traitement par statines permet la diminution de la transcription et de l'expression d'iNOS et à l'inverse l'augmentation de celle de cNOS [24,27]. Les effets des statines sur la microcirculation concernent aussi le rein avec un effet bénéfique sur la dysfonction rénale induite par le sepsis [28].

En plus des effets vasculaires périphériques, les statines peuvent également réduire le dysfonctionnement myocardique associé au sepsis. Dans un modèle murin de sepsis par ligature cœcale avec perforation (LCP), le prétraitement par simvastatine a été associé à un temps de survie moyen de près de quatre fois supérieur à celui des souris non traitées [29]. Cette amélioration significative a été associée à une conservation complète de la fonction cardiaque et du statut hémodynamique, qui étaient sévèrement altérés dans le groupe de souris LCP non prétraitées. Dans une étude suivante, le même groupe a constaté que le traitement par statine (atorvastatine, pravastatine ou simvastatine) initié six heures après LCP est également associé à une prolongation de 40 % de la survie [30].

Au total, de multiples études in vitro et expérimentales (dont plusieurs humaines) suggèrent fortement que le

prétraitement (et le posttraitement) par statines puisse atténuer la réponse inflammatoire et procoagulante, empêcher le dysfonctionnement endothélial, vasculaire et myocardique pendant le sepsis. Plusieurs études cliniques ont été récemment publiées, dont la majorité conforte cette hypothèse.

Études cliniques

De très nombreuses études cliniques ont été publiées à ce jour, évaluant l'intérêt des statines dans la modulation du risque ou de la sévérité du sepsis. Quatre revues systématiques (deux qualitatives et deux quantitatives) résument ces données.

Falagas et al. [31] et Kopterides et Falagas [32] ont conduit des revues qualitatives de l'effet des statines sur le risque et la sévérité du sepsis en incluant les études publiées jusqu'en juin 2007 et décembre 2008 respectivement, avec des résultats globalement similaires. La revue de Kopterides et Falagas comporte 22 études et totalise 177 260 malades, dont 51 193 sous statines [32]. Il s'agissait d'études de cohorte ($n = 19$, dont sept prospectives et 12 rétrospectives), d'études cas témoin ($n = 2$) ou d'étude randomisée ($n = 1$). Le type d'infection examiné était le sepsis ($n = 9$), la pneumonie communautaire ($n = 7$), la bactériémie ($n = 3$) ou l'infection postopératoire ($n = 3$). Parmi les 15 études disposant de données de mortalité, cette dernière était réduite dans le groupe statines dans dix cas, identique entre les deux groupes dans quatre cas et plus élevée dans le groupe statines dans un cas (cette dernière étude concernait des patients de réanimation) [32]. Cinq des neuf études analysant l'effet préventif des statines retrouvaient une diminution significative du risque de sepsis associé à la prise de statines [32].

Tleyjeh et al. ont publié une méta-analyse qui recense un total de 16 études (incluant chacune un minimum de 100 patients) publiées entre 1990 et 2007 [33]. Neuf études concernaient l'effet des statines sur la sévérité de l'infection (bactériémie dans trois cas, pneumonie communautaire dans trois cas, sepsis dans deux cas et infection bactérienne dans un cas), avec un total de 90 379 patients dont 20 436 sous statines). Sept études concernaient l'effet des statines sur le risque d'infection dans différentes cohortes de patients : cardiovasculaires ($n = 3$), insuffisants rénaux chroniques ($n = 1$), diabétiques ($n = 1$), réanimation ($n = 1$) ou médecine générale ($n = 1$), soit un total de 84 228 patients dont 41 866 sous statines [33]. Concernant la sévérité de l'infection, l'effet curatif combiné des statines sur la mortalité était bénéfique et estimé à 0,55 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] = 0,36–0,83 ; $I^2 = 77$ %). Concernant le risque d'infection, l'effet préventif combiné des statines était bénéfique et estimé à 0,57 (IC 95 % = 0,43–0,75 ; $I^2 = 82$ %). Toutefois, l'asymétrie du diagramme de funnel évoquait la

possibilité d'un biais de publication responsable d'une surestimation de l'effet préventif [33].

La méta-analyse la plus récente est celle de Janda et al. [34], publiée en 2010 et recensant les études disponibles en décembre 2009. Ce travail centré sur l'effet des statines sur la sévérité du sepsis a retenu 18 études de cohorte (12 rétrospectives et six prospectives), une étude cas témoin et une étude randomisée contrôlée, soit 20 études au total. L'utilisation des statines était associée à une diminution de la mortalité à 30 jours (évaluée dans sept études, OR = 0,61 ; IC 95 % = 0,48–0,73), de la mortalité hospitalière (évaluée dans sept études, OR = 0,38 ; IC 95 % = 0,13–0,64), de la mortalité associée à la pneumonie (évaluée dans sept études, OR = 0,63 ; IC 95 % = 0,55–0,71), de la mortalité associée à la bactériémie (évaluée dans quatre études, OR = 0,33 ; IC 95 % = 0,09–0,75), ainsi que de la mortalité associée au sepsis (évaluée dans quatre études, OR = 0,40, IC 95 % = 0,23–0,57).

Au total, l'ensemble de ces travaux cliniques et de ces méta-analyses suggère un effet bénéfique des statines tant sur la prévention que sur la sévérité du sepsis. Toutefois, l'hétérogénéité des études incluses et le caractère rétrospectif de la majorité d'entre elles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive. Une limite inhérente à des études de cohorte ou cas témoin est l'incapacité de contrôler complètement les déséquilibres entre les groupes, notamment ceux qui ne sont pas clairement identifiables. Dans cet esprit, Majumdar et al. ont suggéré que « l'effet utilisateur sain » (*healthy user effect*) puisse générer un biais expliquant en partie ou en totalité l'effet bénéfique éventuellement associé à l'usage des statines [35]. Toutefois, ce travail souffre lui-même de multiples biais méthodologiques [36–38].

Éventuelles limites à l'utilisation des statines en réanimation

Plusieurs aspects pourraient limiter l'utilisation des statines en réanimation. L'administration orale chez des malades de réanimation (indisponibilité actuelle d'une forme parentérale commerciale) poserait théoriquement des problèmes d'absorption. Toutefois, une étude récemment publiée [39] et nos données personnelles suggèrent au contraire l'obtention de concentrations plasmatiques particulièrement élevées après administration d'atorvastatine aux malades de réanimation. Ce phénomène est secondaire à des altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques multiples, dont la principale semble être l'interaction avec les nombreux médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4. En raison de ces taux plasmatiques élevés, une vigilance s'impose par rapport à la possibilité théorique d'effets indésirables plus fréquents chez les malades de réanimation, avec une attention particulière à la myopathie de réanimation.

Conclusion

Les statines ont des effets pléiotropes sur de multiples déterminants physiopathologiques du sepsis. De multiples études expérimentales suggèrent que le prétraitement (et le posttraitement) par statines atténue la réponse inflammatoire et procoagulante, et empêche le dysfonctionnement endothélial, vasculaire et myocardique pendant le sepsis. Plusieurs études cliniques ont été publiées, qui confortent cette hypothèse, suggérant que les statines peuvent avoir un effet préventif sur la survenue du sepsis ainsi qu'un effet curatif sur sa sévérité. Les résultats des multiples études randomisées contrôlées en cours à travers le monde apporteront bientôt une réponse à cette question.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Kumana CR, Cheung BM, Lauder IJ (2003) Simvastatin reduced mortality and vascular events in high-risk patients. *ACP J Club* 138(1):2–3
2. No authors listed] (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344(8934):1383–9
3. No authors listed] (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339(19):1349–57
4. No authors listed] (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360(9326):7–22
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361(9364):1149–58
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350(15):1495–504
7. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA (2004) HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 61(16):1676–81
8. Arnaud C, Mach F (2005) Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis: role on endothelial function, inflammation and immunomodulation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 98(6):661–6
9. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al (2004) Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 103(11):4188–94
10. Diomedé L, Albani D, Sottocorno M, et al (2001) In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(8):1327–32
11. Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, et al (2003) Simvastatin reduces NF-kappaB activity in peripheral mononuclear and in

- plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res* 57(1):168–77
12. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, et al (2005) Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 111(14):1841–6
 13. Fenton JW, 2nd, Brezniak DV, Ofosu FA, et al (2005) Statins and thrombin. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5(2):115–20
 14. Colli S, Eligini S, Lalli M, et al (1997) Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17(2):265–72
 15. Ferro D, Basili S, Alessandri C, et al (2000) Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 149(1):111–6
 16. Krysiak R, Okopien B, Herman Z (2003) Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 63(17):1821–54
 17. Shi J, Wang J, Zheng H, et al (2003) Statins increase thrombomodulin expression and function in human endothelial cells by a nitric oxide-dependent mechanism and counteract tumor necrosis factor alpha-induced thrombomodulin downregulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14(6):575–85
 18. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC (1997) HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 30(5):1212–7
 19. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al (2001) Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 7(6):687–92
 20. Stefanec T (2000) Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 117(3):841–54
 21. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al (2000) The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 6(9):1004–10
 22. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, et al (2004) Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 110(14):1933–9
 23. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al (2004) Simvastatin prevents vascular hyporeactivity during inflammation. *Circulation* 110(21):3349–54
 24. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, et al (2004) Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 21(3):271–5
 25. Wagner AH, Schwabe O, Hecker M (2002) Atorvastatin inhibition of cytokine-inducible nitric oxide synthase expression in native endothelial cells in situ. *Br J Pharmacol* 136(1):143–9
 26. Landry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345(8):588–95
 27. McGown CC, Brookes ZL (2007) Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 98(2):163–75
 28. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, et al (2006) Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 69(9):1535–42
 29. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, et al (2004) HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 109(21):2560–5
 30. Merx MW, Liehn EA, Graf J, et al (2005) Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 112(1):117–24
 31. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI (2008) Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 61(4):774–85
 32. Kopterides P, Falagas ME (2009) Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 15(4):325–34
 33. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, et al (2009) Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 169(18):1658–67
 34. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, et al (2010) The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Epub ahead of print]
 35. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, et al (2006) Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 333(7576):999
 36. Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, et al (2006) Statins and outcomes in patients with pneumonia: not only healthy user bias. *BMJ* 333(7578):1123–4
 37. Nipah R (2006) Statins and outcomes in patients with pneumonia: not the best combination. *BMJ* 333(7578):1124
 38. Hak E, Hoes AW (2006) Statins and outcomes in patients with pneumonia: appreciating bias and precision in study. *BMJ* 333(7578):1124
 39. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, et al (2006) Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 32(1):75–9