

Pr Gilles LEBUFFE
Pôle d'Anesthésie-
Réanimation
Hôpital Huriez, CHRU
de Lille, France
g-lebuffe@chru-lille.fr

Diapositive
1

Statines

Gilles LEBUFFE

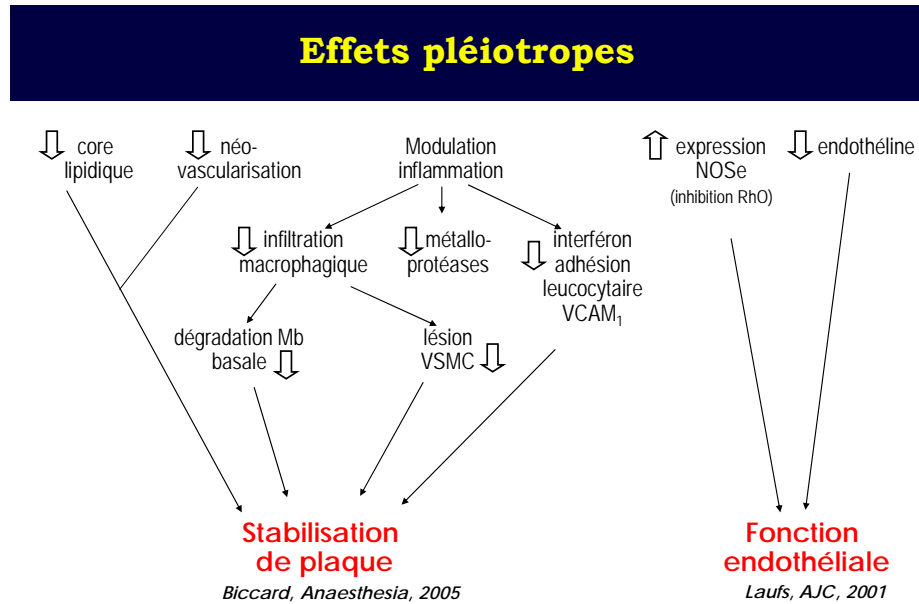
Pôle d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Huriez, CHRU de Lille, France
g-lebuffe@chru-lille.fr

Diapositive
2

Inhibiteurs de la 3-hydroxy-3- méthylglutaryl coenzymz A (HMG CoA) réductase (statine)

- **Indications:**
 - ➤ taux LDL cholestérol
 - ➤ risque IDM chez l'insuffisant coronarien
 - ➤ risque CV en périopératoire
- ➤ **risque CV proportionnel décroissance LDL:
utilisation des statines à + fortes concentrations**
- **Effets adverses hépatique, rénal et musculaire**

Diapositive 3



Diapositive 4

Statines et chirurgie vasculaire

Etude rétrospective cas-témoin
2.816 patients opérés de chirurgie vasculaire

160 patients décédés appariés à 2 patients contrôles
Décès de cause cardiaque : 64%

Cas (décès) : 8% de patients sous statines
Contrôle : 25% des patients sous statines

Odds ratio du risque de décès sous statine : 0,22 (0,1-0,47) *
Risque diminué qq soit les ATCD et TT (β -B ou AAP)

Statins Are Associated With a Reduced Incidence of Perioperative Mortality in Patients Undergoing Major Noncardiac Vascular Surgery *Circulation, 2003*

Don Poldermans, MD, PhD; Jeroen J. Bax, MD; Miklos D. Kertai, MD; Boudewijn Kremining, MD; Cynthia M. Westerhout, MD; Arend F.L. Schinkel, MD; Im R. Thomson, MD; Peter J. Lansberg, MD; Leo A. Fleischar, MD; Jan Klein, MD; Henk van Ulk, MD; Jos R.T.C. Roelands, MD; Eric Boersma, PhD

Diapositive 5

Statines et chirurgie vasculaire

100 patients, chirurgie vasculaire

Randomisation

Atorvastatine (20 mg/j) Placebo

2-4 semaines Chirurgie

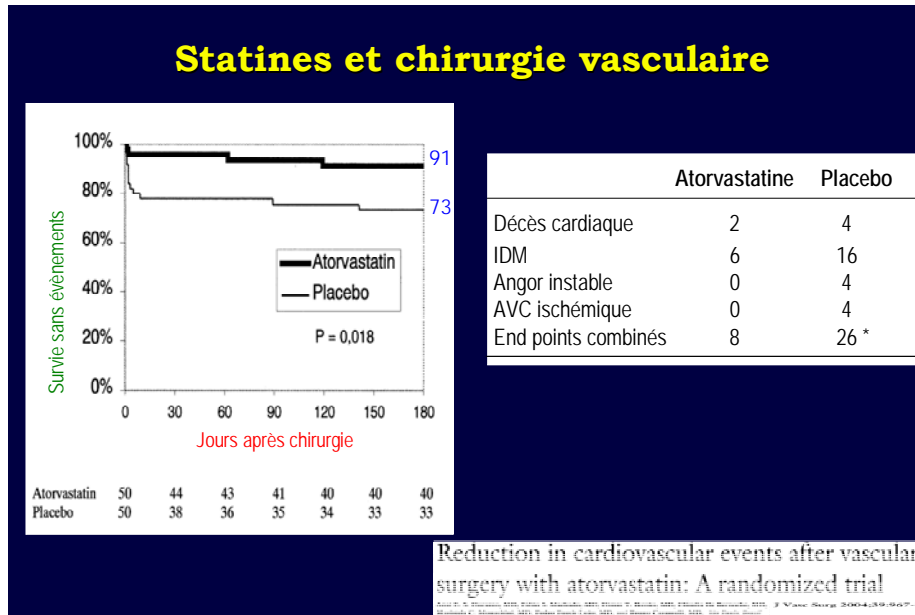
9 semaines Fin du TT randomisé
TT par atorvastatine si LDL > 100 mg/dL

6 mois Complications CV
Décès

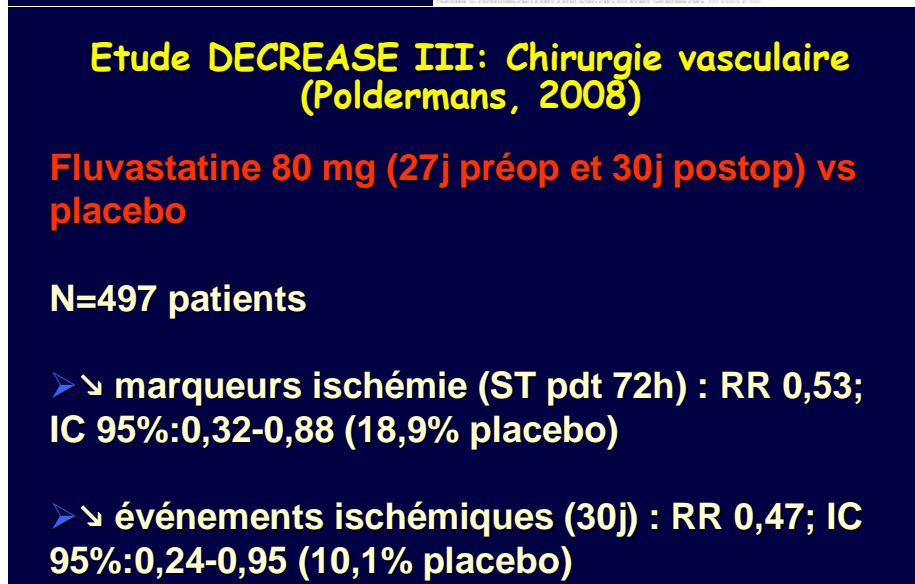
Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial

Koo H. & Thompson, MD, PhD; S. Marwick, MD; P. Hsieh, MD, PhD; H. Balmaceda, MD; J. Nasser, MD; 2004; 139:967-74

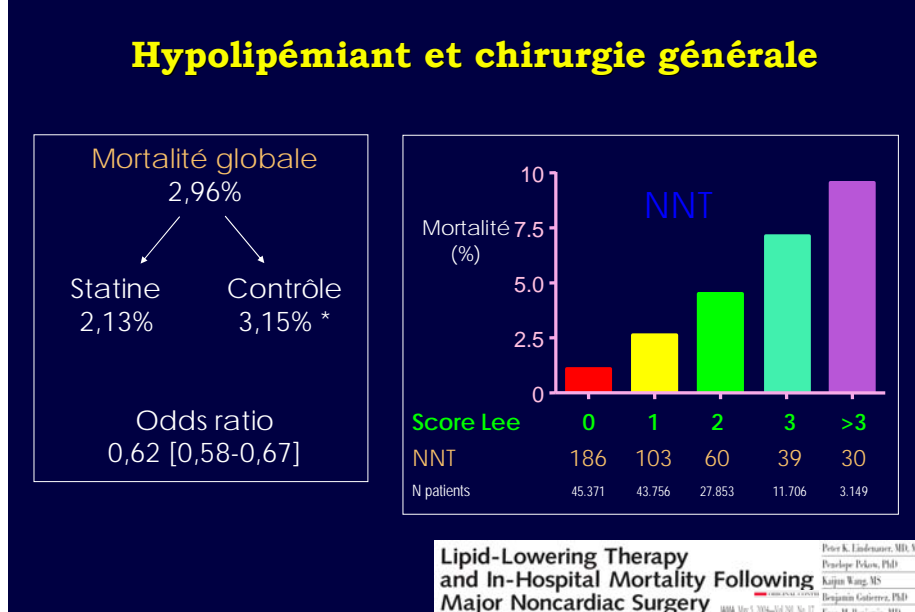
Diapositive
6



Diapositive
7



Diapositive
8



Diapositive 9

Score de Risque actualisé (score de Lee)

Facteur de risque	Complications	Odd ratio
-------------------	---------------	-----------

Chirurgie à haut risque	8%	3,2 (1,6 - 6,8)
-------------------------	----	-----------------

0-1 facteur : faible risque (< 1,3%)
2 facteurs : risque intermédiaire (3,6%)
3 facteurs ou plus : risque élevé (9,1%)

AIGBD u AVC	8%	3,2 (1,6 - 6,8)
-------------	----	-----------------

Diabète I-D ou I-R	6%	3 (1,3 - 7,1)
--------------------	----	---------------

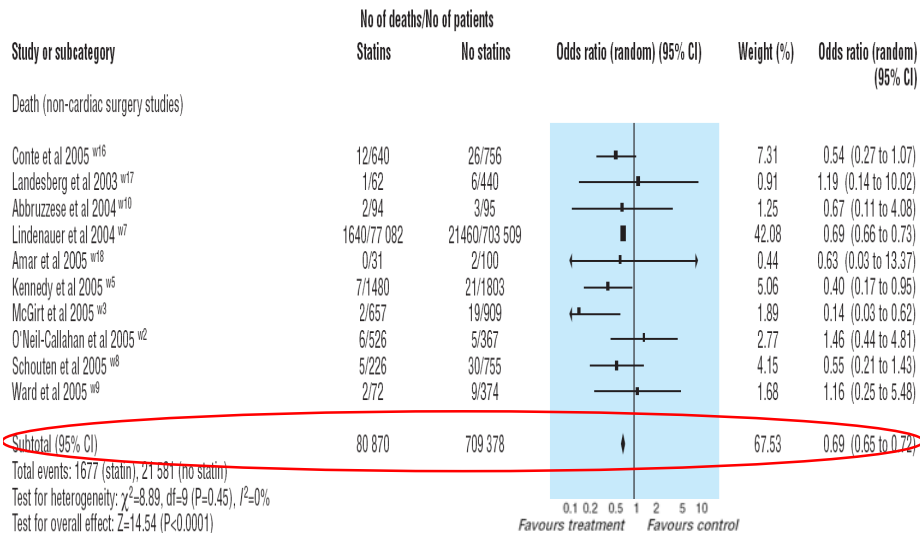
Créatinine (> 152 µmol/L)	9%	3 (1,4 - 6,8)
---------------------------	----	---------------

Issu d'une cohorte de 2893 patients, âgés de > 50 ans

Validé dans une cohorte de 1422 patients (AUC ROC : 0,8)

Lee, Circulation, 1999

Diapositive 10



Diapositive 11

What is already known on this topic

Several authors advocate using statins to reduce perioperative cardiovascular risk

The evidence for such use is unclear

What this study adds

Perioperative statins are associated with lower rates of acute coronary syndromes and mortality

These findings are based on 16 observational studies and only two small randomised trials

Evidence is insufficient to advocate the routine use of statins for perioperative cardiovascular risk reduction

Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies

Anmol S Kapoor, Hussein Kanji, Jeanette Buckingham, P J Devereaux, Finlay A McAlister



6 November 2006

Diapositive
12

Effets indésirables

Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)

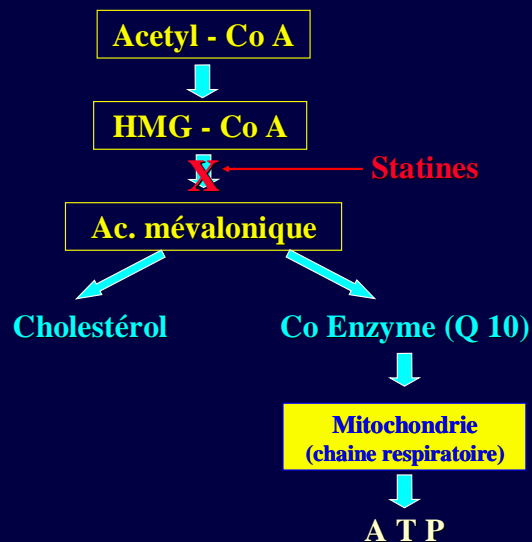
Atteinte musculaire

- Myalgies : douleurs musculaires sans élévation des CK
- Myopathie : symptôme musculaire et élévation des CK < 10 x N
- Rhabdomyolyse :
 - élévation des CK (> 10 x N) et une élévation de la créatininémie ou
 - élévation très marquée des CK (> 10.000 UI/l) sans insuffisance rénale

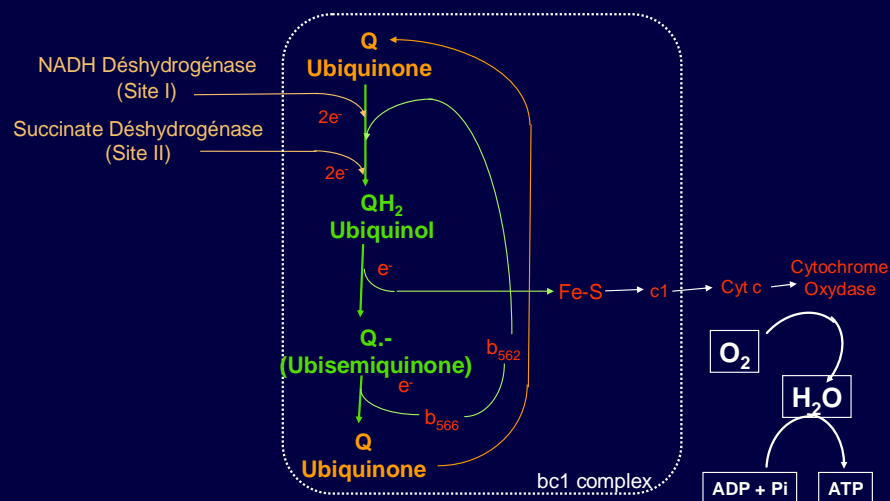
Mécanisme suggéré : altération du fonctionnement mitochondrial

Diapositive
13

Toxicité musculaire et statines



Diapositive
14



Duranteau et al. J Biol Chem 1998;273:11619-24

Statines et Coenzyme Q10 (ubiquinone) musculaire

- ➤ 30% de l'ubiquinone musculaire chez des patients traités par 80 mg de simvastatine (Paiva et al 2005)
 - ➤ complexe II, complexe II + III et complexe IV
- Biopsie musculaire chez 18 patients traités par statine avec symptomatologie musculaire ou ↗ CPK (Lamperti et al. 2005)
 - 2 patients avec dysfonction mitochondriale
 - Tendance à une ➤ coenzyme Q10 chez 10 patients
- ➤ Coenzyme Q10 musculaire de plus de 50% valeur de base chez 1 patient traité depuis 2 ans par simvastatine (Vercelli et al. 2006)

Incidence des effets indésirables

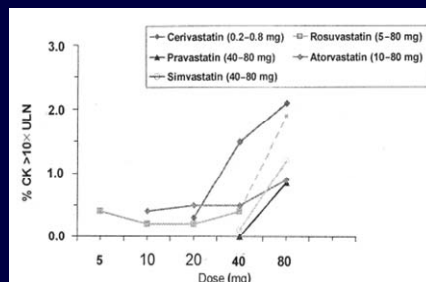
Méta-analyse, 18 études contrôlées, 71.000 patients.
Effets aduerses : 1.017 (2,8%) avec statine vs 811 (2,3%) avec placebo
Odds ratio = 1,4 (IC 95% = 1,1-1,8)

	Incidence (%) [IC 95%]	NNH
Tout évènement	0,51 [0,3 à 0,7]	197
Evènement peu grave	0,48 [0,2 à 0,7]	209
Rhabdomyolyse ou élévation des CK > 10 x N	0,03 [-0,03 à 0,09]	3.400
Rhabdomyolyse	0,01 [-0,01 à 0,03]	7.428

NNH : nombre de patients à traiter pour observer une complication *Da Silva, Clin Ther, 2006*

Statines et toxicité musculaire

- Risque de myopathie (1/1000 patients) et de rhabdomyolyse (1/10000 patients)
- Facteurs favorisants
 - Posologie élevée
 - Inhibiteurs de la cytochrome P450
 - Traumatismes et chirurgies majeurs



Jacobson. 2006

	Licensed dose range (% LDL cholesterol reduction)*	Metabolism	Most important drug interactions increasing myopathy risk†
Lovastatin	20-80 mg daily (30% with 40 mg)	Mainly CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4;
Simvastatin	10-80 mg (41% with 40 mg)	Mainly CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4
Pravastatin	20-80 mg daily (34% with 40 mg)	Sulphation, biliary, and urinary excretion	
Fluvastatin	40-80 mg daily (23% with 40 mg)	CYP2C9 (some CYP2C8 and CYP3A4)	Inhibitors of CYP2C9
Atorvastatin	10-80 mg daily (38% with 10 mg)	CYP3A4	Potent inhibitors of CYP3A4
Rosuvastatin	5-40 mg daily (45% with 10 mg)	Minimal metabolism via CYP2C8 and some CYP2C19) and biliary excretion	
Pitavastatin	2-4 mg daily (42% with 2 mg)	Minimal metabolism (via CYP2C8 and CYP2C9), lactonisation, and biliary excretion	Unclear

Armitage. 2007

Diapositive
18

Agents interférents avec le cytochrome P450 (CYP3A4)

Inhibiteurs du CYP3A4

Ciclosporin
Fibrates
• Gemfibrozil, bezafibrate, fenofibrate, and ciprofibrate
Azol anti-fungals
• Itraconazole, ketoconazole, and miconazole
Macrolide antibiotics
• Erythromycin, telithromycin, and clarithromycin
Anti-arrhythmics
• Verapamil, amiodarone
Nefazodone
Protease inhibitors
• Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, and tipranavir

Armitage. 2007

Agents métabolisés par CYP3A4

- Fentanyl
Feierman et al. 1996
- Midazolam
Kronbach et al. 1989
- Propofol
Hamaoka et al. 1999
Gemayel et al. 2001
- Lidocaïne
Bargetzi et al. 1989
- Paracétamol
Patten et al. 1993

Diapositive
19

Rhabdomyolyse périopératoire et statines

- Rhabdomyolyse après chirurgie coronarienne chez une patiente traitée par simvastatine (40 mg) nécessitant de l'amiodarone pour une ACFA (Riten et al. 2004)
- ↗ risque de rhabdomyolyse chez l'IR, l'hypothyroïdien et le sujet de plus de 80 ans (Armitage. 2007)
- Quatre cas cliniques de rhabdomyolyse périopératoire chez des patients sous statine (Forestier et al. 2002)
 - Obésité
 - Chirurgie prolongée
 - Hypoperfusion pour une chirurgie sous coelioscopie
- Imputation des statines dans la survenue de la rhabdomyolyse périopératoire?
- Origine multifactorielle+++

Diapositive
20

Risque des statines en chirurgie vasculaire

981 patients, chirurgie aortique : 60%, périphérique : 40%
 CK préopératoire : ↗ en cas de TT mais pas de valeur en dehors des limites sup
 CK postopératoire :
 TT par statine : OUI : CK = 301 [16-13.337]
 NON : CK = 192 U/L [8-30.390] *

Postoperative CPK Levels	Traitement par statine	
	Oui (95% CI)	Non (95% CI)
≤1 × ULN	40 (33-47)	51 (47-55)
>1 ×, ≤5 × ULN	43 (36-50)	33 (29-37)
>5 ×, ≤10 × ULN	9 (5-13)	6 (4-8)
>10 × ULN	8 (4-12)	10 (8-12)

Safety of Perioperative Statin Use in High-Risk Patients Undergoing Major Vascular Surgery

Olaf Schouten, MD, Miklos D. Keitai, MD, Jeroen J. Bax, MD, Anai E.S. Durazzo, MD, Elena Biagini, MD, Eric Boersma, PhD, Virginie H. van Waning, MD, Thomas W. Lameris, MD, Marc R.H.M. van Sambeek, MD, and Don Poldermans, MD

Diapositive
21

Risque de l'interruption du traitement

> Coronarien stable :

- 9.000 patients, suivi 6 semaines après arrêt
- Pas d'impact immédiat

(McGowan, TNT study, Circulation 2004)

> Syndrome coronaire aigu ou IDM

- Etude PRISM : morbi-mortalité 7 j après SCA :
 - ❖ Pas de statine : 3,8%
 - ❖ TT statine en cours : 2,9%*
 - ❖ Arrêt des statines : 8,2%*

(Heeschen, PRISM study, Circulation 2003)

> Etude NRMI-4 : 300.000 patients admis pour IDM

TT en cours	Mise en route (24 h)	Décès
Non	Oui	4%
Oui	Oui	5,3%
Non	Non	15,3%
Oui	Non	16,5%

(Fonarow, NRMI-4 study, Am J Cardiol, 2006)

Diapositive
22

Arrêt périopératoire des statines

981 patients, chirurgie aortique : 60%, périphérique : 40%
Traitements par statine

- Début TT chez 44 patients cholestérol > 5,5 mM (4 sem)
- TT en cours chez 184 patients

Critère combiné : décès ou IDM : 8,8 vs 14,7%*

Arrêt des statines chez 59% des patients (durée : 1-4 j) :

→ pas de relation entre arrêt des statines et IDM

Safety of Perioperative Statin Use in High-Risk Patients Undergoing Major Vascular Surgery

Am J Cardiol 2005;95:658-666
Olaf Schouten, MD, Miklos D. Kertai, MD, Jeroen J. Bax, MD, Anai E.S. Durazzo, MD, Elena Biagini, MD, Eric Boersma, PhD, Virginie H. van Waning, MD, Thomas W. Lamers, MD, Marc R.H.M. van Sambeek, MD, and Don Poldermans, MD

Diapositive
23

Arrêt périopératoire des statines

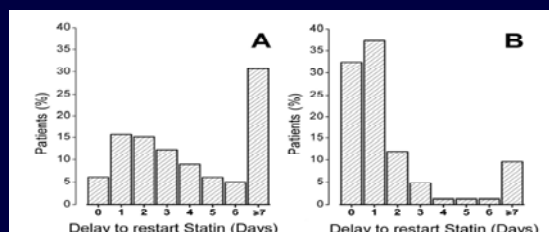
Patients de chirurgie vasculaire
44% de patients TT par une statine

A : 2001 – 03 :

491 patients, arrêt des statines, reprise en chirurgie

B : 2004 – 06 :

178 patients, poursuite du TT et reprise à J1



Le Manach, Anesth Analg 2007

Diapositive
24

Propensity score quartiles	1	2	3	4	P value	OR statins (95% CI)	Relative reduction of OR statins
Discontinuation group							
Number of patients							
Control	104 (36)	88 (30)	59 (20)	38 (13)			
Statins	23 (11)	31 (15)	65 (32)	83 (41)			
Propensity score					0.73		
Control	0.19 ± 0.04	0.33 ± 0.04	0.49 ± 0.06	0.70 ± 0.06			
Statins	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.52 ± 0.06	0.73 ± 0.0			
Cardiac myonecrosis							
Control							
Statins						0.38 (0.15-0.98)	5.4 (1.2-25.3)
Death							
Control							
Statins						0.48 (0.07-3.51)	2.9 (0.1-55.7)
Continuation group							
Number of patients							
Control	10 (11)	20 (22)	27 (29)	35 (38)			
Statins							
Propensity score					0.67		
Control	0.20 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.50 ± 0.06	0.73 ± 0.0			
Statins	0.22 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.51 ± 0.07	0.73 ± 0.0			
Cardiac myonecrosis							
Control	5 (17)	2 (7)	2 (12)	6 (54)	0.04		
Statins	1 (10)	1 (5)	1 (4)	8 (23)			
Death							
Control	0 (0)	2 (7)	0 (0)	1 (9)	0.27		
Statins	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)			

P value refers to global comparison between control and statins; NS = not significant.
* OR statins: Odds ratio associated with a chronic treatment with statin in a model including propensity score.

Le Manach, Anesth Analg 2007

Risque relatif d'élévation de troponine d'un arrêt > 4 j 2,8 [1,6 - 5,5]

Diapositive
25

Recommandations Sfar 2007 : statines

Il est recommandé de ne pas interrompre le traitement par statines lorsqu'il est prescrit de façon chronique, celui-ci doit être administré le soir précédant l'intervention et repris le soir de l'intervention.

Accord fort

En cas d'interruption du transit intestinale, et en absence de forme parentérale disponible, Il est recommandé de les administrer par une sonde nasogastrique

Accord fort

Diapositive
26

Recommandations nord-américaines de 2007: statines

Classe I

Pour les patients sous statines, programmés pour une chirurgie non cardiaque, les statines doivent être continuées (Grade B)

Classe IIa

Pour les patients opérés de chirurgie vasculaire, avec ou sans facteurs de risque cliniques, l'utilisation de statines est raisonnable (Grade B)

Classe IIb

Pour les patients avec au moins 1 facteur de risque clinique, opérés de chirurgie à risque intermédiaire, les statines peuvent être envisagées (Grade C)

Fleisher, Circulation, Oct 2007

Réflexion sur la gestion périopératoire des statines...

- A priori pas d'arrêt des statines: ↘ mortalité et ↘ morbidité coronarienne
- Avoir à l'esprit les risques périopératoires de rhabdomyolyse
 - Lié aux statines:
 - ❖ Recherche d'une myopathie
 - ❖ Pas de dosage systématique des CPK sauf si orientation clinique de fatigue musculaire et de myalgie à la racine des membres
 - ❖ Interactions médicamenteuses
 - Lié aux conditions opératoires
 - ❖ Chirurgie prolongée et potentiellement hémorragique
 - ❖ Obésité morbide (vigilance pour les patients avec un IMC > 55 kg/m² et durée d'intervention > 4h)
- Intérêt d'introduire un traitement par statine chez les patients à risque reste à démontrer?