



**HAL**  
open science

# Influence des statines sur le phénotype et le profil évolutif des infections systémiques en médecine interne : à propos d'une étude cas-contrôle de 415 patients

Stéphanie Ngo

► **To cite this version:**

Stéphanie Ngo. Influence des statines sur le phénotype et le profil évolutif des infections systémiques en médecine interne : à propos d'une étude cas-contrôle de 415 patients. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00908788

**HAL Id: dumas-00908788**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00908788>**

Submitted on 25 Nov 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**NGO Stéphanie**

NEE le 16 Février 1982

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 OCTOBRE 2013

**INFLUENCE DES STATINES SUR LE PHENOTYPE ET LE  
PROFIL EVOLUTIF DES INFECTIONS SYSTEMIQUES EN  
MEDECINE INTERNE :  
A PROPOS D'UNE ETUDE CAS-CONTRÔLE DE 415 PATIENTS.**

Directeur de thèse : Professeur Isabelle MARIE

Président du Jury : Professeur Hervé LEVESQUE

Membres du Jury : Professeur Jean DOUCET

Docteur Nicolas GIRSZYN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Bernard PROUST**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DA-  
LION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE -  
P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G.  
HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET -  
M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle  
MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY  
- P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS  
- H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C.  
SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMI-  
NE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

M. Alain <b>CRIBIER</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie

Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> ) d'urgence	HCN	Réanimation Médicale, Médecine
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie

M. Jacques **WEBER** HCN Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)

Mme Najla **GHARBI**

Mlle Marie-Laure **GROULT**

M. Hervé **HUE**

Mme Laetitia **LE GOFF**

Mme Hong **LU**

Mme Sabine **MENAGER**

Mme Christelle **MONTEIL**

M. Mohamed **SKIBA**

Mme Malika **SKIBA**

Mme Christine **THARASSE**

M. Rémi **VARIN** (MCU-PH)

M. Frédéric **ZIEGLER**

Parasitologie

Chimie analytique

Botanique

Biophysique et Mathématiques

Parasitologie Immunologie

Biologie

Chimie organique

Toxicologie

Pharmacie Galénique

Pharmacie Galénique

Chimie thérapeutique

Pharmacie Hospitalière

Biochimie

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine **PANCHOU**

Pharmacie Officinale

### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim **MEKAOUI**

Chimie Analytique

Mlle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> Santé	Législation, Economie de la
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Sergueï <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Levesque,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Au cours de mes études, j'ai eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et de votre expérience. J'ai pu enrichir ma pratique auprès de vous, j'espère que vos enseignements me permettront d'être à mon tour un excellent médecin.

Enfin, merci de m'avoir accueillie avec bienveillance au sein de la Médecine Interne.

A Mme le Professeur Marie

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir guidé au long de la réalisation de cette thèse.

Merci pour votre patience et votre disponibilité lors de l'écriture de ces pages comme au cours de précédents travaux.

A Mr le Professeur Doucet

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail et de m'accorder de votre temps.

Merci d'avoir été parmi mes premiers maîtres lors de ma prise de fonction à Rouen. Nos discussions sur la thérapeutique au cours des visites ont accru ma curiosité vis à vis de cette problématique. J'espère garder de cette expérience la même curiosité et la même implication dans la prise en charge des patients, j'espère pouvoir collaborer avec vous dans le futur.

A Mr le Docteur Girszyn

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ta patience, ton humour et ton soutien dans les moments carrefours de ces dernières années. Merci pour le partage de ton savoir, pour tes conseils avisés, pour m'avoir, je l'espère, transmis tes valeurs en tant que médecin.

A Mr le Professeur Godeau,

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude pour m'avoir donné la chance de réaliser un semestre au CHU Henri Mondor, pour votre disponibilité et pour m'avoir permis de profiter de vos grandes connaissances et de votre grande expérience.

A Mr le Professeur Galactéros

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir accueillie pendant six mois dans votre service et surtout m'avoir permis de rentrer dans la famille des « drépanocytologues ». Je n'oublierai jamais votre accueil, votre bienveillance ainsi que votre disponibilité. Merci de m'avoir transmis votre savoir.

A l'ensemble des Professeurs et Docteurs au cours de mon cursus, il me faudrait de très nombreuses pages pour remercier tous ceux et celles qui m'ont permis de devenir le médecin que je suis et celui que je deviendrai dans le futur. Merci pour tout ce que vos expériences et vos savoirs m'ont appris. J'espère pouvoir collaborer avec le plus grand nombre dans le futur.

A l'ensemble des équipes avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler, tant infirmier(e)s, qu'aides-soignant(e)s, kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues, technicien(ne)s et surement d'autres que j'oublie.

Aux patients, qui dans les bons moments comme les plus durs m'ont aussi permis d'apprendre le métier et de devenir, je l'espère, un meilleur médecin.

Merci aux externes de pharmacie pour avoir contribué au recueil de données entre autre.

A mes parents, Elisabeth et Duy Tam

Pour l'amour et le soutien qu'ils m'ont porté. Merci d'avoir transmis, dès le plus jeune âge, la soif d'apprendre et de comprendre. Vous ne vous attendiez pas à voir un esprit scientifique germer mais malgré tout, si je suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous. Pour m'avoir soutenu au long de ces longues études et tout au long de ma vie. J'espère que vous serez toujours aussi fiers de votre fille qu'aujourd'hui.

A toute ma famille,

Vous qui par-delà les océans et les mers, m'avez soutenue et aimée, je sais que vous auriez donné beaucoup pour pouvoir assister à ce moment, mais la distance rend la chose plus difficile. Vous avez toujours été là pour moi et je tenais à vous dire à quel point cela compte à mes yeux.

A ma grand-mère Do

Je sais que tu aurais tout donné pour pouvoir être là, mais je sais que ta gentillesse et ton amour m'accompagne dans ce grand moment comme tant d'autres auparavant.

A tous mes amis,

La vie m'a permis de rencontrer tout au long de ma vie des gens que je suis fière d'appeler amis. Des bancs de l'école à la faculté, loin ou tout près, je tenais à vous remercier pour les bons moments passés ensemble, les rires et votre soutien dans les moments plus difficiles.

Merci, particulièrement, à Anne-Laure, Florence, Huong et Nora pour m'avoir soutenue au cours de ce travail et dans bien d'autres moments, et à Emmanuelle, pour avoir cru en moi depuis les bancs du lycée.

A mes co-internes.

J'ai eu la chance au cours de ces dernières années de rencontrer des personnes formidables dont certaines sont même devenues des amis. Cet enrichissement humain a été sans pareilles et a permis d'avoir de grands moments de bonne humeur ainsi que de pouvoir se serrer les coudes lors des moments d'adversité.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>p 4</b>
<b>METHODES.....</b>	<b>p 8</b>
I. RECRUTEMENT DES PATIENTS.....	p 9
II. METHODOLOGIE.....	p 9
1) Données cliniques.....	p 9
2) Données biologiques.....	p 10
3) Caractéristiques des infections.....	p 11
• Localisation.....	p 11
• Gravité.....	p 12
• Evolution.....	p 12
III. TRAITEMENT PAR STATINES.....	p 13
IV. STATISTIQUES.....	p 14
<b>RESULTATS.....</b>	<b>p 15</b>
I. POPULATION ETUDIEE.....	p 16
II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	p 16
III. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION.....	p 17
IV. PARAMETRES BIOLOGIQUES.....	p 20
V. TYPES D'INFECTION.....	p 21
1) Localisation des infections.....	p 21
2) Analyses microbiologiques.....	p 22
3) Gravité initiale des infections.....	p 23
4) Evolution des infections.....	p 24
VI. DEVENIR DES PATIENTS.....	p 26

VII.	COMPARAISON ENTRE LE GROUPE DES PATIENTS TRAITES PAR STATINES ET CELUI DES SUJETS N'EN RECEVANT PAS.....	p 27
	1) Caractéristiques générales.....	p 28
	2) Comparaison des facteurs de risque d'infection.....	p 29
	3) Comparaison des paramètres biologiques.....	p 33
	4) Comparaison de la localisation des infections.....	p 34
	5) Comparaison des micro-organismes.....	p 36
	6) Gravité des infections.....	p 37
	7) Evolution des infections.....	p 39
	8) Devenir des patients.....	p 40
	9) Régression logistique.....	p 40

**DISCUSSION.....p 41**

I.	DONNEES IN VITRO DE L'EFFET ANTI-INFECTIEUX DES STATINES.....	p 42
	1) Activité anti-inflammatoire.....	p 43
	• Leucocytes.....	p 43
	• Cytokines.....	p 43
	2) Effets vasculaires.....	p 44
	3) Effets anti-thrombotiques.....	p 45
	4) Effets spécifiques au niveau pulmonaires.....	p 46
	5) Effets sur les micro-organismes.....	p 46
II.	EFFETS ANTI-INFECTIEUX DES STATINES SUR MODELE ANIMAL.....	p 48
III.	EFFETS ANTI-INFECTIEUX DES STATINES CHEZ L'HOMME.....	p 49
	1) Caractéristiques générales des services d'hospitalisation.....	p 53
	2) Caractéristiques générales de la population.....	p 53
	3) Données sur les traitements concomitants.....	p 55
	4) Données biologiques.....	p 57
	5) Localisations de l'infection.....	p 58

6) Gravité initiale des infections.....	p 61
7) Evolution et mortalité des patients.....	p 63
IV. CONCLUSION.....	p 66
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>p 67</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>p 80</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>p 87</b>

# **INTRODUCTION**

En 1970, les molécules disponibles pour traiter les dyslipidémies ne possédaient pas d'action sur les low density lipoproteins ou LDL-cholestérol (acide nicotinique, colestyramine, fibrates). En 1976, des auteurs découvrent que la synthèse du cholestérol est inhibée en présence d'un champignon : *Penicillium citrinum* ; à partir de celui-ci, ils extraient la mevastatine qui présente une forte toxicité et une activité hypolipémiante modérée ; cette molécule est ainsi abandonnée.

En 1979, la lovastatine est isolée à partir d'un autre champignon : *Aspegillus terreus*. La structure chimique de la lovastatine lui confère ses propriétés inhibitrices sur la synthèse du cholestérol, à savoir une structure proche de la 3-Méthyl-Glutamyl Coenzyme A (HMG-CoA). Depuis cette date, plusieurs molécules d'inhibiteurs de l'HMG-CoA ou statines ont été obtenues par hémisynthèse (simvastatine, pravastatine) puis par synthèse totale (fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine) avec une analogie structurale de l'HMG-CoA.

De fait, les statines constituent une classe thérapeutique efficace, très largement prescrite. Les propriétés et les caractéristiques pharmacologiques des statines ont en effet permis un développement considérable de ces molécules. Ainsi, depuis la commercialisation de la première statine (lovastatine) aux Etats-Unis en 1987, la prescription de ces molécules n'a pas cessé d'augmenter et dépasse actuellement les 100 millions de boîtes chaque année. En outre, parmi la liste des 10 médicaments les plus prescrits (en termes de montant) établie par la caisse primaire d'assurance maladie en 2011, deux statines, l'atorvastatine et la rosuvastatine, figurent respectivement en première et quatrième places. Actuellement, 6,4 millions de patients sont traités par statine avec plus d'un million de nouveaux patients chaque année. Le coût de ces prescriptions est majeur : 1,2 million d'euros en 2012 (1). Les indications principales du traitement sont la prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire qui ont été l'objet de multiples études cliniques de grande envergure (2). Toutes statines confondues, ce traitement diminue le risque de mortalité globale de 10% quel que soit le profil du patient, et le risque d'événements cardiovasculaires de 15% à 23%, selon l'événement étudié (3).

En parallèle de ces effets hypolipémiants, une activité sur l'endothélium de même que des effets anti-thrombotiques (4, 5), anti-inflammatoires, et immunomodulateurs (6) appelés effets pleiotropes des statines ont été observés. Leur intérêt, dans certaines situations comme les infections, a suscité un intérêt croissant et ce d'autant plus qu'un nombre considérable de patients est susceptible d'avoir été traité de manière prolongée par ces molécules avant la survenue d'un événement infectieux potentiellement grave.

Au cours des syndromes infectieux, de multiples voies de l'inflammation étant générées, l'utilisation d'un médicament ne s'attaquant qu'à l'une de ces composantes semble à même d'être mise en échec. Des traitements comme les statines pourraient ainsi avoir un intérêt potentiel et ont fait l'objet d'études en ce sens. En 2000, Ando et al (7) ont publié la première série étudiant l'effet des statines sur le sepsis dans un modèle murin. Le traitement préalable des souris par la cerivastatine avait permis une amélioration de la survie ainsi qu'une diminution de la production de cytokines et d'acide nitrique. Ensuite, Liappis et al (8) ont décrit en 2001, dans une étude observationnelle, l'effet des statines sur le devenir des patients souffrant d'un syndrome infectieux ; ils ont ainsi mis en évidence une mortalité plus faible chez les patients traités par des statines. Depuis, d'autres études ont indiqué des effets bénéfiques des traitements par statines sur les plans de l'incidence et du devenir des patients au cours des pneumopathies (9-11), mais également de sepsis sévères nécessitant une prise en charge en réanimation (12-14). Cependant, d'autres travaux n'ont pas corroboré ces données. La divergence des résultats pourraient être, en partie, liée aux différentes méthodologies des études. Le biais de recrutement appelé dans les publications "effet de l'utilisateur sain" (15) a été évoqué comme raison potentielle de cette différence. Les patients recevant les statines seraient alors des sujets qui prennent mieux en charge leur santé et qui bénéficient d'un suivi et de traitements adéquats en rapport avec leurs antécédents médico-chirurgicaux. Cet effet a été le plus fortement suspecté devant le nombre important d'études rétrospectives et le manque de données disponibles qui peuvent masquer certaines comorbidités.

En définitive, ces données nous ont incités à réaliser cette étude prospective observationnelle, dont le but a été d'évaluer l'influence du traitement au long cours par statines sur les caractéristiques cliniques, étiologiques et évolutives sous traitement des infections profondes chez les patients hospitalisés dans un service de Médecine interne. Dans cette optique, nous avons comparé les données cliniques et évolutives des infections profondes entre deux groupes de patients :

- le premier comportant des patients traités par statines ;
- le second englobant des sujets n'en recevant pas.

# METHODES

# I. RECRUTEMENT DES PATIENTS

Cette étude prospective a concerné les patients consécutifs hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> Juillet 2010 et le 30 juin 2012 dans le Département de Médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Rouen ayant eu un diagnostic d'infection systémique.

De fait, nous avons inclus de manière exhaustive l'ensemble des patients hospitalisés pour une infection systémique durant la période étudiée.

## II. METHODOLOGIE

Pour chaque patient, des données qualitatives et quantitatives ont été colligées. Celles-ci sont présentées ci-dessous.

### 1) Données cliniques

Pour chaque patient, les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique recueillies dans le dossier médical des patients ont été répertoriées. Celles-ci étaient :

- l'**âge** lors du diagnostic de l'infection, de même que le **sexe** des patients ;
- l'**indice de masse corporelle** (IMC) des patients ;
- les **antécédents médico-chirurgicaux** et les co-morbidités pouvant favoriser la survenue d'une infection ont été recherchés i.e. :
  - o un âge supérieur à 65 ans ; une institutionnalisation préalable à l'admission en structure hospitalière ; une hospitalisation dans l'année précédant l'hospitalisation étudiée ; un syndrome démentiel ; un diabète ; un cancer évolutif ; une insuffisance rénale définie par une clairance selon Cockcroft et Gault inférieure à 50ml/min ; une hépatopathie chronique ; une exogénose

chronique ; un accident vasculaire cérébral (AVC) récent ou non avec ou sans séquelles ; une insuffisance cardiaque ; une cardiopathie ischémique ; un tabagisme actif ; une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; un asthme ; une dénutrition ; une obésité ; un antécédent de pneumopathie ; un antécédent pulmonaire autre ; une drépanocytose homozygote ; une splénectomie ; un traitement immunosuppresseur.

- les **traitements** oraux, systémiques, locaux pouvant jouer un rôle sur l'infection : les  $\beta$ -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans, les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants oraux, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les corticoïdes, les immunosuppresseurs, une chimiothérapie.

## 2) Données biologiques

Les perturbations biologiques ont été recensées pour l'ensemble des patients et recueillies à partir du dossier informatique (CDP2) utilisé au centre hospitalo-universitaire de Rouen. Il s'agissait des paramètres suivants :

- la protéine réactive C (CRP) à J0 et J4 (mg/l) ;
- le nombre de leucocytes (Giga/l) ;
- le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) (Giga/l) ;
- le taux d'hémoglobine (g/dl) ;
- l'urée (mmol/l) ;
- la créatinine ( $\mu$ mol/l) ;
- l'albumine (g/l) ;

- l'aspartate amino transférase (ASAT) et l'alate amino transférase (ALAT) (UI/l) ;
- le taux d'hémoglobine glyquée (exprimée en %) ;
- la procalcitonine (en µg/l).

### **3) Caractéristiques des infections**

#### **• Localisation**

La localisation des infections a été recensée chez les patients et a permis de d'individualiser les situations suivantes :

- infections pulmonaires parmi lesquelles ont été distinguées : les infections secondaires à une inhalation, oxygénodépendantes, les pneumopathies atypiques et les pneumopathies franches lobaires aiguës ;
- infections urinaires sous-divisées en deux catégories principales : pyélonéphrites aiguës et prostatites ;
- infections cutanées réparties comme suit : érysipèles, fasciites et érysipèles avec bactériémie dès l'entrée ;
- infections digestives représentées par des diverticulites ;
- endocardites infectieuses ;
- infections généralisées sans point d'appel retrouvé qui ont été classées selon leur gravité en septicémie et en choc septique ;

Nous avons aussi distingué les infections par leur origine commune ou nosocomiale.

Pour chaque infection, des examens bactériologiques, parasitaires et mycologiques (examen cyto-bactériologique des urines, hémocultures, coprocultures, examens parasitologiques des selles...) ont été réalisés ; les examens positifs ont été relevés.

- **Gravité**

La sévérité des infections a également été évaluée et recueillie. En fonction du type d'infection, nous avons utilisé différents scores :

- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) (**annexe 1**) (16) ;
- Score de Charlson (**annexe 2**) (17) ;
- IGS II (Indice de Gravité Simplifié II) (**annexe 3**) (18) ;
- Score de Glasgow (**annexe 5**) (19) ;
- CURB 65 spécifique des infections pulmonaires (**annexe 4**) (20) ;
- MNA (Mini Nutritional Assessment) (**annexe 6**) (21).

- **Evolution**

Par ailleurs, l'évolution des infections sous traitement approprié a été répertoriée. Quatre critères ont permis de l'évaluer :

- la guérison de l'infection ;
- la survenue de complication : i.e. d'une collection, d'un sepsis sévère, d'une bactériémie voire d'un choc septique :

- pour les complications pulmonaires : abcès, épanchement pleural, bactériémie ;
  - pour les complications urinaires : pyélite, abcès prostatique, bactériémie ;
  - pour les septicémies : greffe secondaire au niveau de l'endocarde, choc septique ;
  - pour les infections cutanées : abcès, fasciite secondaire, bactériémie.
- la survenue éventuelle d'un décès au cours du suivi à J30 et à J90. Nous avons individualisé les décès imputables aux infections et les décès secondaires à une autre cause comme une défaillance d'organe aiguë indépendante du syndrome infectieux, une complication d'une pathologie sous-jacente sans facteur infectieux ;
  - la durée d'hospitalisation des patients ainsi que la nécessité d'une prise en charge à la sortie de notre département en service spécialisé, en soins de suite et réadaptation (SSR) ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

### **III. TRAITEMENT PAR STATINES**

Chez les patients hospitalisés pour infection systémique, nous avons recensé la présence ou non d'un traitement par statines et le cas échéant le type de statine :

- atorvastatine (TAHOR®) ;
- rosuvastatine (CRESTOR®) ;
- simvastatine (LODALES®, ZOCOR®) ;
- pravastatine (ELISOR®, VASTEN®) ;

- fluvastatine (LESCOL®, FRACTAL®).

Chez l'ensemble des patients traités par statines, la durée de traitement était d'au moins trois mois avant l'hospitalisation dans le service ; celle-ci a été confirmée après examen des ordonnances du patient ou prise de contact avec son médecin traitant.

## **IV. STATISTIQUES**

Nous avons comparé les données cliniques, biologiques et évolutives sous traitement entre les patients bénéficiant à l'entrée dans le service d'un traitement par statines et ceux n'en recevant pas.

Les paramètres quantitatifs ont été comparés par le test du  $\chi^2$  ou par le test exact de Fisher en cas de faibles effectifs. Les paramètres quantitatifs ont été comparés par le test de Mann-Whitney. Les tests ont été réalisés au risque  $\alpha$  de 5% de manière bilatérale.

Pour les variables qui étaient significatives en analyse univariée ( $p < 0,1$ ), nous avons réalisé une régression logistique afin d'identifier les facteurs de risque indépendants. Les résultats sont présentés sous la forme d'un odds ratio avec intervalle de 95%.

# RESULTATS

Au cours de notre étude, nous avons comparé les données cliniques, biologiques et évolutives sous traitement entre les patients hospitalisés pour une infection systémique bénéficiant à l'entrée dans le service d'un traitement par statines et ceux n'en recevant pas. Les résultats sont présentés dans les paragraphes suivants.

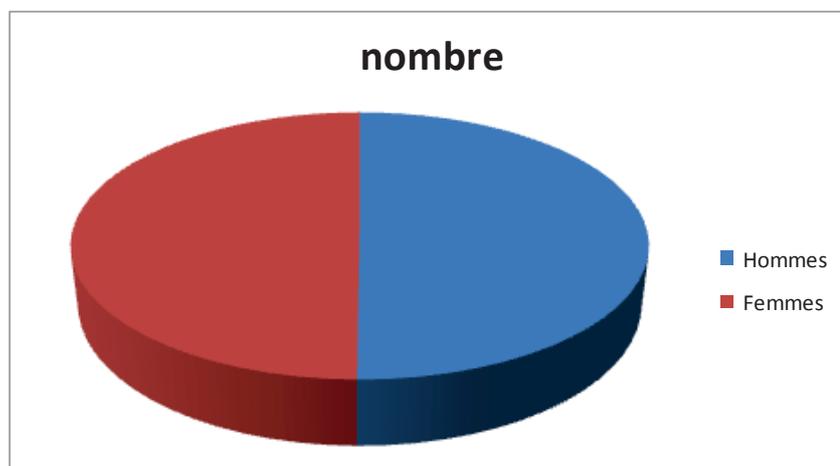
## I. POPULATION ETUDIEE

Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010 et le 30 juin 2012, 415 patients ont été hospitalisés pour une infection systémique dans le Département de Médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Rouen.

## II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

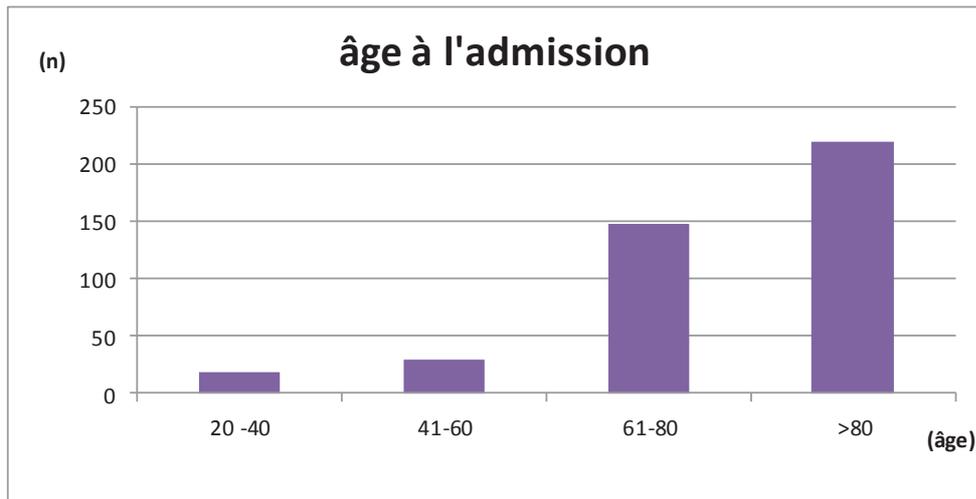
L'échantillon de patients comportait 208 hommes et 207 femmes (**Figure 1**), d'âge médian à l'admission de 81 ans [extrêmes : 21-95]. L'IMC médian était de 25kg/m<sup>2</sup> [extrêmes : 12-64].

**FIGURE 1 : Répartition des patients en fonction du sexe (n=415).**



Parmi l'ensemble de ces patients, 19 (4,6%) étaient âgés de 20 à 39 ans, 30 (7,2%) étaient âgés de 41 à 60 ans, 147 (35,4%) étaient âgés de 61 à 80 ans et enfin 219 (25,8%) étaient âgés de plus de 80 ans (**Figure 2**).

**FIGURE 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge (n=415).**



### III. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION

Concernant les **antécédents médico-chirurgicaux** des patients susceptibles de favoriser la survenue d'une infection, les critères suivants ont été relevés :

- un âge supérieur à 65 ans pour 349 patients (84,1%) ;
- une institutionnalisation préalable à l'admission en Médecine interne pour 52 patients (12,5%) ;
- dans l'année précédente, 164 patients (39,5%) avaient déjà été hospitalisés pour divers motifs ;

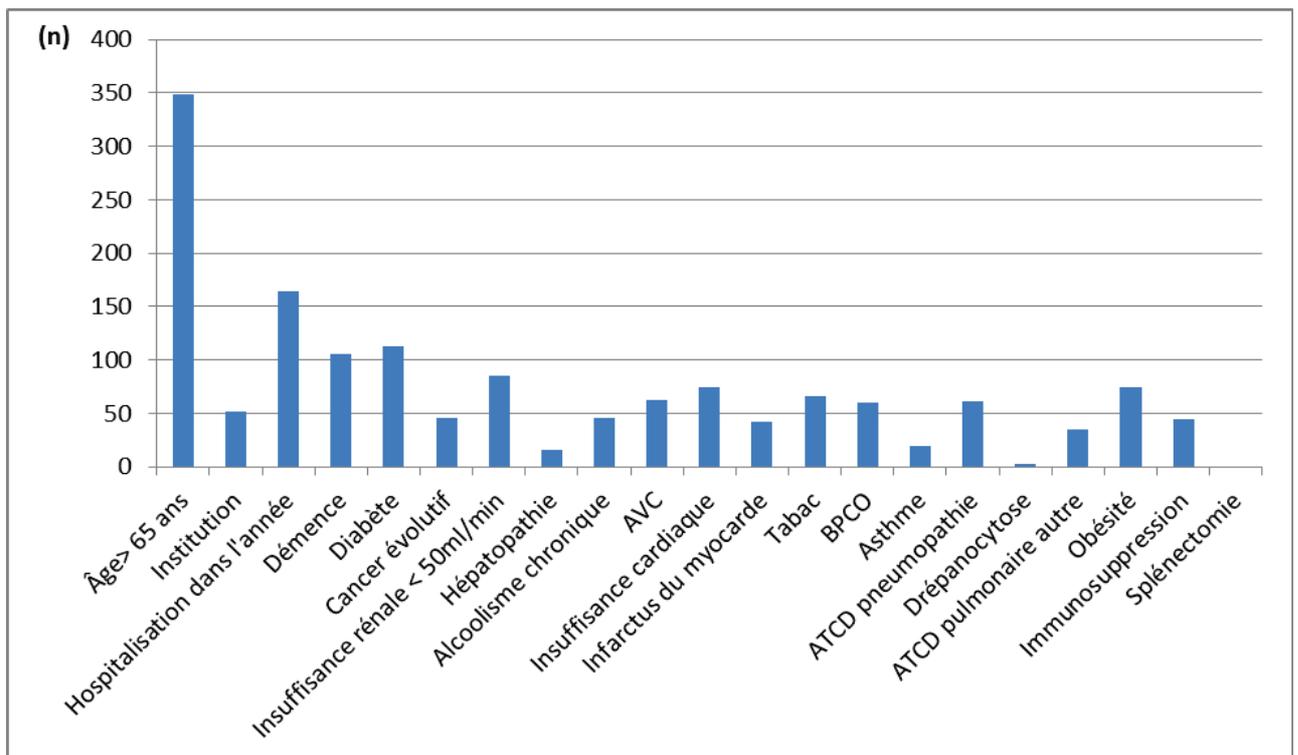
- un syndrome démentiel pour 106 patients (25,5%) ;
- un diabète tout type confondu chez 113 patients (27,2%) ;
- une insuffisance rénale chez 85 patients (20,5%) ;
- un cancer évolutif au moment de l'admission chez 46 patients (11,1%) ;
- une hépatopathie chronique pour 16 patients (3,9%) ;
- 63 patients (15,2%) avaient pour antécédent un AVC, dont 27 étaient récents et 30 présentaient des séquelles invalidantes ;
- une insuffisance cardiaque pour 74 patients (17,8%) ;
- un antécédent d'IdM pour 42 patients (10,1%) ;
- 60 cas de BPCO (14,5%) ;
- 19 cas d'asthme (4,6%) ;
- 59 cas de pneumopathie (14,7%) ;
- 35 cas d'autres pathologies pulmonaires (8,43%) ;
- une drépanocytose homozygote chez 3 patients (0,72%).

Par ailleurs, les **co-morbidités** susceptibles de contribuer à la survenue d'un syndrome infectieux, qui ont été observées, sont rapportées ci-dessous :

- un tabagisme chronique pour 66 patients (15,9%) ;
- un éthyisme chronique était déclaré dans 46 cas (11,1%) ;
- une obésité chez 74 patients (17,8%).

L'ensemble de ces caractéristiques est résumé dans la **Figure 3**.

**FIGURE 3 : Antécédents et co-morbidités des patients (n=415).**



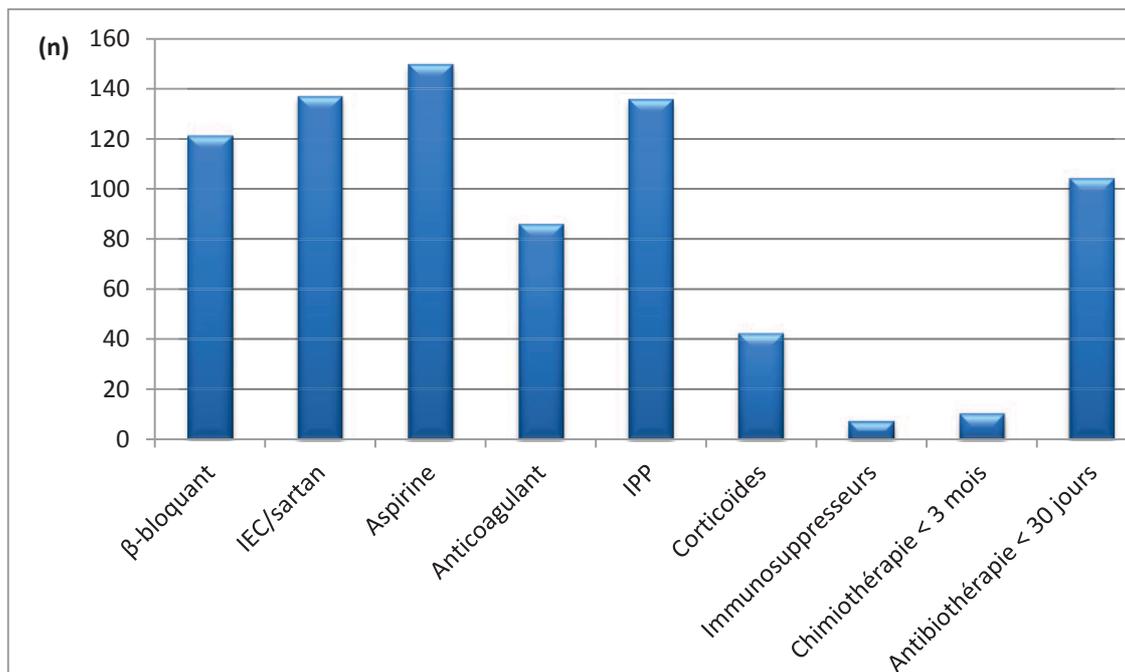
Le nombre médian de facteurs de risque cardio-vasculaire pour les patients était de deux (extrêmes 0-7).

Sur le plan thérapeutique, nous avons relevé les **traitements** susceptibles de jouer un rôle dans la survenue d'un syndrome infectieux. Ces traitements sont les suivants (**Figure 4**):

- 121 patients étaient traités par  $\beta$ -bloquants (29,2%) ;
- 137 par un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (33%) ;
- 150 par un anti agrégant plaquettaire (36,1%) ;
- 86 recevaient des AVK (20,7%) ;
- des IPP étaient retrouvés dans 136 cas (32,8%) ;
- une corticothérapie par voie générale a été constatée pour 42 patients (10,1%) ;

- 7 patients bénéficiaient d'immunosuppresseurs (1,7%) ;
- 10 patients avaient reçu une chimiothérapie dans les trois mois précédents (2,4%) ;
- 104 patients avaient été traités par des antibiotiques dans les 30 jours précédant leur admission dans le service (25,1%).

**FIGURE 4 : Traitement associés (n=415).**



## IV. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Les patients inclus dans ce travail ont tous bénéficié d'un bilan biologique standard.

De fait, les résultats concernant les paramètres biologiques réalisés systématiquement sont exprimés en valeurs médianes ci-dessous :

- CRP à 99 mg/l [extrêmes 3-386] ;
- procalcitonine à 0,825 µg/l [extrêmes 0-126] ;
- Hb à 12 g/dl [extrêmes 3,9-17,1] ;

- leucocytes à 12,1 Giga/l [extrêmes 0,7-71] ;
- PNN à 9,6 Giga/l [extrêmes 0,2-33] ;
- créatinine à 87,5  $\mu\text{mol/l}$  [extrêmes 8,75-1687] ;
- urée à 8,75 mmol/l [extrêmes 1-81] ;
- ASAT à 30 UI/l [extrêmes 7-1475] ;
- ALAT à 23 UI/l [extrêmes 6-1447] ;
- albumine à 29,8 g/l [extrêmes 15,5- 42] ;
- HbA1c à 7,3% [extrêmes 5-15,9].

## V. TYPES D'INFECTION

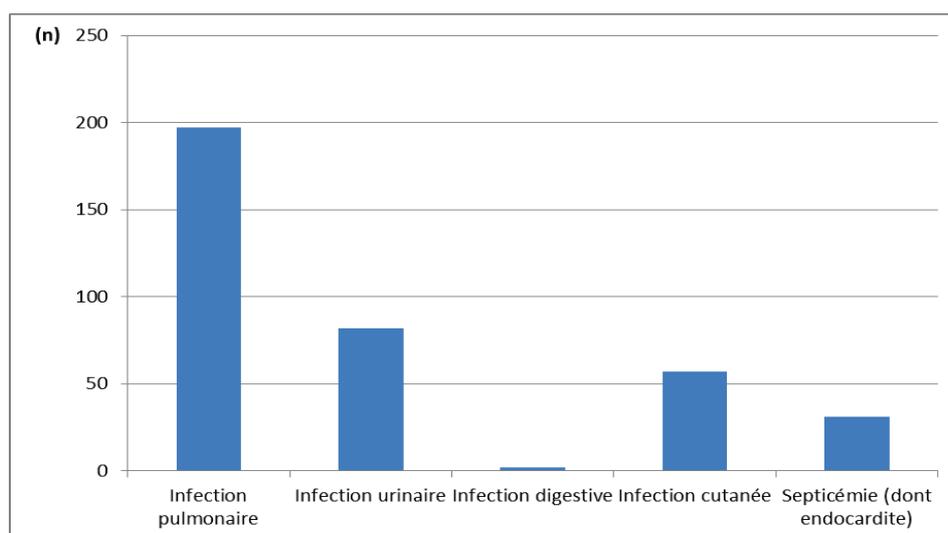
### 1) Localisation des infections

Dans notre cohorte de 415 patients, les infections pulmonaires (58,8%) et urinaires (23,6%) étaient les plus habituelles. Toutefois, d'autres localisations infectieuses étaient possibles ; il s'agissait :

- de diverticulite dans 1,2% des cas ;
- d'endocardite dans 2,9% des cas ;
- d'infections cutanées dans 14,7% des cas ;
- d'une septicémie sans point de départ retrouvé dans 5,8% des cas.

La **Figure 5** illustre la localisation des infections parmi les patients.

**FIGURE 5 : Différents types d'infection (n=415).**



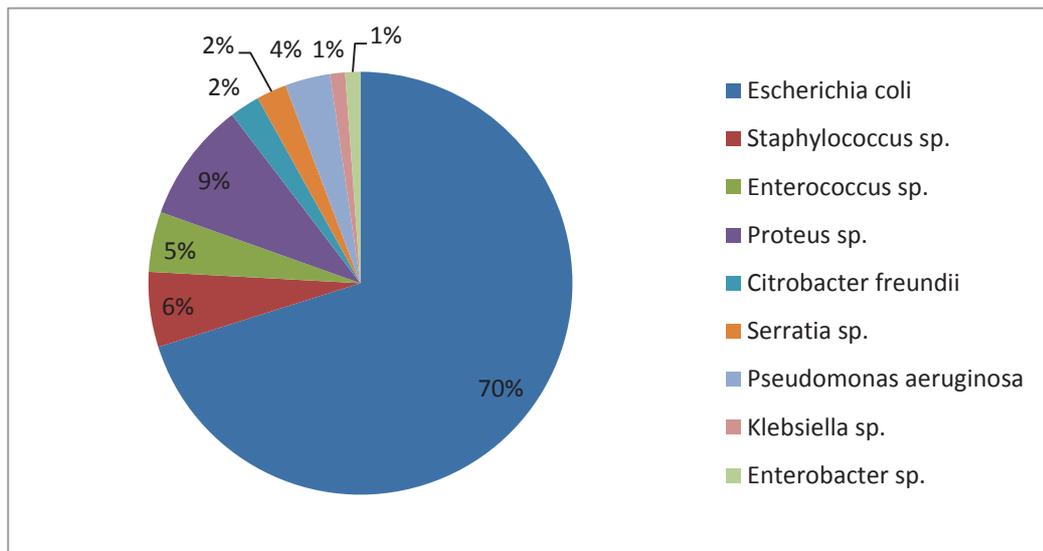
## 2) Analyses microbiologiques

Les analyses microbiologiques réalisées n'ont permis de préciser l'origine du syndrome infectieux que dans 104 cas (soit 25,1% des cas). Au cours des infections pulmonaires, l'agent pathogène en cause n'a pas pu être identifié. Au cours des infections urinaires, les micro-organismes ont pu être décelés dans 84 cas. Lors des infections cutanées, l'examen bactériologique était contributif dans 12 cas. Enfin, au cours des infections de type endocardite infectieuse, l'analyse microbiologique était positive dans huit cas.

La bactérie la plus fréquemment rencontrée était *Escherichia coli* dans 70,1 % des cas identifiés, puis le Staphylocoque (toutes espèces confondues) dans 5,7 % des cas et l'Entérocoque dans 4,6 % des cas. Les autres espèces décelées étaient *Proteus sp.*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella sp.* et *Enterobacter* (**Figure 6**). Seize cas de bactéries multi-résistantes ont été relevés, en particulier lors des infections à *Escherichia coli* de même qu'à *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* ; ces cas survenaient

dans plus de la moitié des observations chez des patients ayant reçu des antibiotiques durant les 30 jours précédant l'admission concernée.

**FIGURE 6 : Répartition des micro-organismes (n=104).**



### 3) Gravité initiale des infections

Afin d'apprécier la gravité des patients à l'arrivée dans le service, différents scores de gravité ont été effectués, qui incluaient :

- des scores de **gravité généraux** comme :
  - o l'IGS II dont la valeur médiane était à 28 (extrêmes : 0 -72) ;
  - o et le score APACHE II dont la valeur médiane était à 11 (extrêmes 0-56).
- des scores **évaluant le terrain** des patients tels que :

- le score de Charlson dont la valeur médiane était à 5 (extrêmes 0 - 20) ;
  - et le MNA pour lequel la médiane observée était à 9 (extrêmes 1 -15).
- **l'état de conscience** était évalué par le score de Glasgow, valeur médiane à 15 (extrêmes 3-15) ;
  - enfin un score **spécifique des atteintes pulmonaires** : le CURB 65 pour lequel la valeur médiane était à 1 (extrêmes 0-3).

#### 4) Evolution des infections

A J4, la CRP médiane mise en évidence chez les patients était de 73,3 mg/l.

La guérison des infections était obtenue pour 352 patients (84,8%).

Nous avons pu mettre en évidence 92 complications qui ont concerné 87 patients. Ces complications étaient infectieuses (n=57) ; les 35 autres cas n'étaient pas directement imputables à l'infection initiale.

Parmi les 244 patients ayant développé une infection pulmonaire, 197 évolutions favorables étaient observées (80,7%) ; 27 sujets ont présenté une complication infectieuse dont :

- une pleurésie (n=2) ;
- un sepsis sévère/choc septique (n=4) ;
- une septicémie (n= 8).

Enfin 22 complications étaient non infectieuses avec une prédominance des épisodes de décompensation cardiaque (n=7).

Par ailleurs, 82 patients parmi les 98 ayant présenté une infection urinaire ont guéri ; 20 patients ont eu une complication dont :

- 11 étaient infectieuses. Sept septicémies ont été constatées dont un sepsis sévère, deux diarrhées, une pyélite et un abcès prostatique.
- neuf non infectieuses.

En ce qui concerne les 47 septicémies, 31 patients ont guéri, 11 ont présenté des complications majoritairement infectieuses (n=10) dont un abcès, deux endocardites. La complication non infectieuse correspondait à une réaction allergique à l'antibiotique utilisé.

Pour les 61 infections cutanées, la guérison a été relevée dans 57 cas. Des complications sont apparues dans neuf cas dont six complications infectieuses, parmi lesquelles ont été dénombrées : quatre fasciites, deux abcès et une prostatite. Trois complications non infectieuses ont été notées, dont un hématome.

Enfin, parmi les cinq diverticulites, la guérison a été signalée chez deux patients. Trois complications, toutes infectieuses ont été mentionnées : deux abcès et une colite à *Clostridium difficile*.

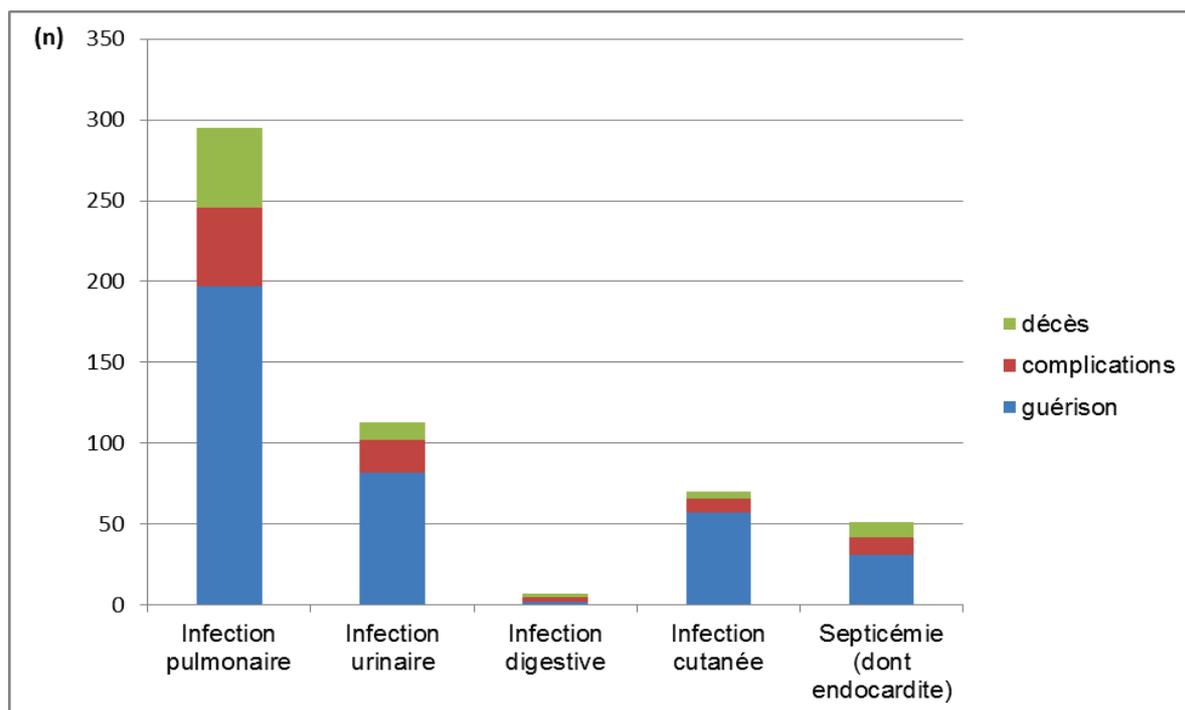
Le décès a été objectivé pour 63 patients (15.2%). Si 45 patients sont décédés à J30, 18 patients sont morts entre J30 et J90.

Les principales causes de décès étaient infectieuses, immédiates le plus souvent par sepsis sévère/choc septique (n= 9) ; cependant, un autre sepsis que celui pour lequel le patient avait été hospitalisé pouvait être la cause du décès (n=3). Le décès était aussi secondaire à une pathologie non infectieuse, au premier rang desquelles les affections cardiovasculaires (AVC : n=4, infarctus du myocarde/arrêt cardiaque : n=4 ou décompensation cardiaque : n=3). Enfin, le décès était favorisé par le terrain du patient :

syndrome occlusif (n=2), complication d'un cancer présent à l'admission (n=8). La cause exacte du décès n'a pas pu être recueillie dans 24 cas.

Les données évolutives des infections sont résumées dans la **Figure 7**.

**FIGURE 7 : Evolution des patients selon le type d'infection (n=415).**

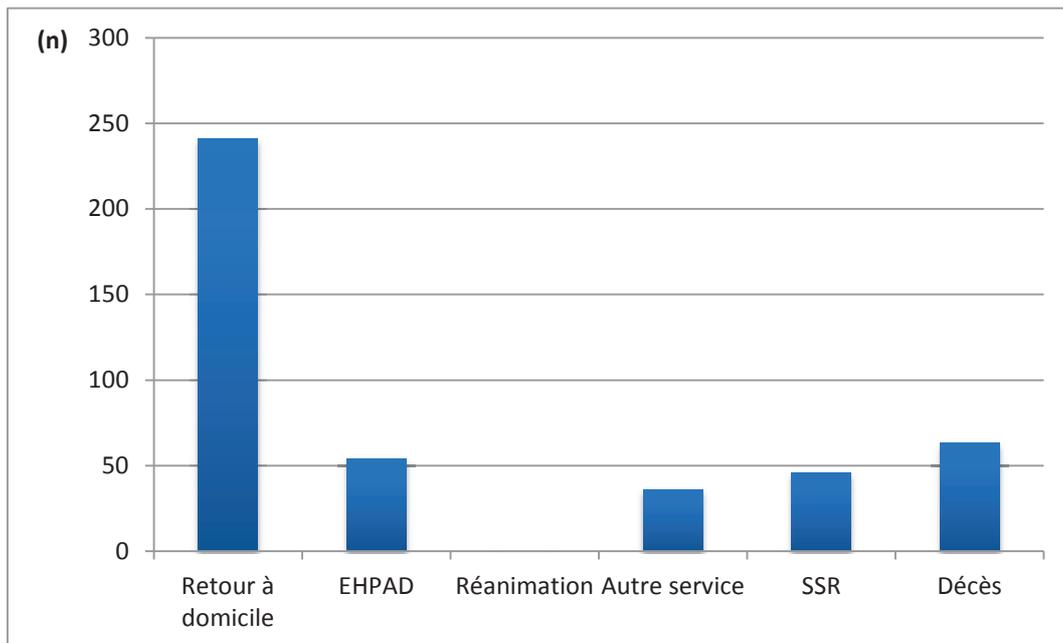


## VI. DEVENIR DES PATIENTS

Parmi les 415 patients, la durée médiane de séjour dans le service a été de 10 jours [extrêmes1-68]. Le retour à domicile a été possible immédiatement au décours de l'hospitalisation pour 241 patients (58%), 47 autres sujets ont dû être transférés en SSR (11,3%). Enfin, 54 patients ont été admis en EHPAD à la sortie du service (13%). Trente-six patients (8,7%) ont nécessité un transfert vers une autre unité. Parmi les patients retournés à domicile, 18 sont décédés aux urgences ou à domicile. Trois des patients admis en EHPAD

sont décédés en structure. Cinq décès sont survenus dans les services où les patients avaient été transférés et enfin sept décès en SSR (**Figure 8**).

**FIGURE 8 : Devenir des patients après hospitalisation (n=415).**



## **VII. COMPARAISON ENTRE LE GROUPE DES PATIENTS TRAITES PAR STATINES ET CELUI DES SUJETS N'EN RECEVANT PAS.**

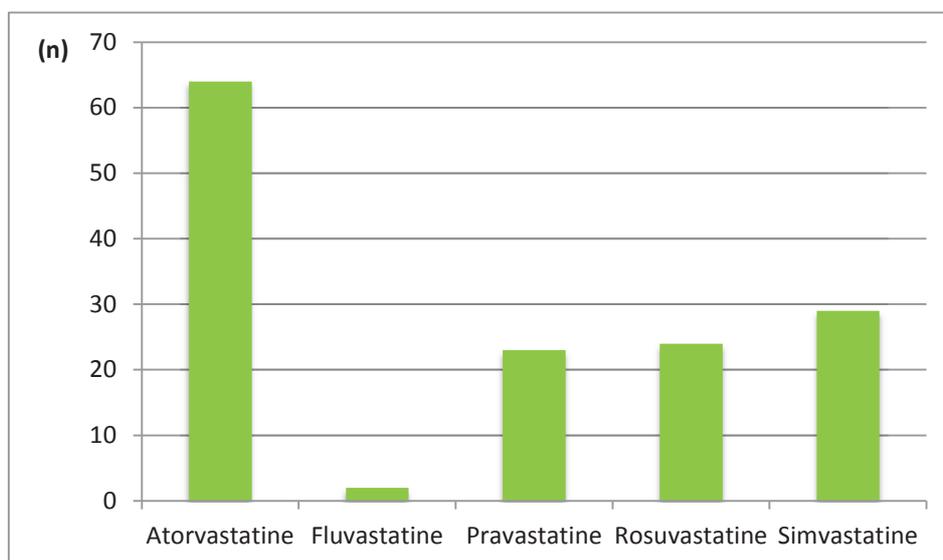
A l'admission dans le service pour infection systémique, 146 patients bénéficiaient d'un traitement par statines (35,2%). Il s'agissait :

- d'atorvastatine (n=64 ; 43,8%) ;
- de rosuvastatine (n=24 ; 16,5%) ;

- de simvastatine (n=31 ; 21,2%) ;
- de pravastatine (n=25 ; 17,1%) ;
- enfin de fluvastatine (n=2 ; 1,4%).

La répartition de la prise de statines est représentée par la **Figure 9**.

**FIGURE 9 : Répartition des différents traitements par statines (n=146).**



## 1) Caractéristiques générales

Les deux groupes apparaissent similaires sur le plan de l'âge ; en effet, il n'existait pas de différence significative (82 ans vs. 81 ans ;  $p=0,75$ ). Par contraste, il existait une différence en termes de poids (75 kg vs. 68 kg ;  $p=0,00006$ ) et d'IMC (26,2 vs. 24,2 ;  $p=0,00007$ ). Le sex-ratio a mis en évidence une différence significative (59%H/41%F vs. 45%H/55%F ;  $p=0,01$ ) entre le groupe traité et le groupe non traité.

## 2) Comparaison des facteurs de risque d'infection.

Concernant les antécédents médico-chirurgicaux et les facteurs de risque infectieux, plusieurs différences ont été mises en évidence, et notamment une fréquence significativement plus importante dans le groupe bénéficiant d'un traitement par statine :

- de patients âgés de plus de 65 ans, ( $p=0,03$ ) ;
- de diabète ( $p<0,001$ ) ;
- d'obésité ( $p=0,016$ ) ;
- d'AVC ( $p<0,001$ ) ;
- de séquelles d'AVC ( $p=0,029$ ) ;
- et d'infarctus du myocarde ( $p<0,001$ ).

En revanche, les autres antécédents ne différaient pas entre les deux groupes. Ces données sont résumées dans le **tableau 1**. La médiane du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire était de 2 dans le groupe traité et dans le groupe non traité (extrêmes respectifs 0-7 et 0-5) sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,85$ ).

En outre, les traitements susceptibles de contribuer à l'apparition d'un processus infectieux systémique ont été l'objet d'une comparaison entre les deux groupes. Les patients recevant des statines étaient plus volontiers traités de manière concomitante par :  $\beta$ -bloquants ( $p<0,001$ ), IEC ( $p<0,001$ ), aspirine ( $p<0,001$ ), anticoagulants oraux ( $p=0,003$ ) et inhibiteurs de la pompe à protons ( $p=0,02$ ). Aucune différence significative n'a été dépistée tant pour la corticothérapie que pour les traitements immunosuppresseurs et la chimiothérapie. De même, l'administration d'une antibiothérapie dans le mois précédant l'hospitalisation dans notre département, ainsi que la durée de ce traitement, ne différaient

pas entre les patients traités et non traités. L'ensemble des résultats est illustré dans le **tableau 2**.

**TABLEAU 1 : Antécédents médico-chirurgicaux et co morbidités (n=415)**

<b>Co-morbidités</b>	<b>Avec statines (n=146)</b>	<b>Sans statines (n= 269)</b>	<b>p</b>
Age > 65 ans	130 (89%)	219 (81,4%)	0,03
Institution	14 (9,6%)	38 (14,1%)	0,215
Hospitalisation dans l'année	56 (38,4%)	108 (40,2%)	0,75
Démence	38 (26%)	68 (25,3%)	0,9
Diabète	57 (39%)	56 (20,8%)	<i>p&lt;0,001</i>
Cancer évolutif	12 (8,2%)	34 (12,6%)	0,19
Insuffisance rénale < 50	34 (23,3%)	51 (19 %)	0,31
Hépatopathie	3 (2,1%)	13 (4,8%)	0,19
Ethylisme chronique	14 (9,6%)	32 (11,9%)	0,51
AVC	37 (25,3%)	26 (9,7%)	<i>p&lt;0,001</i>
AVC récent	7 (31,8%)	17 (50%)	0,27
Séquelles d'AVC	16 (72,7%)	14 (41,2%)	0,029
Insuffisance cardiaque	26 (17,8%)	48 (17,8%)	1
IdM	26 (17,8%)	16 (6%)	<i>p&lt;0,001</i>
Tabac	22 (15,1%)	44 (16,4%)	0,78
BPCO	27 (18,5%)	33 (12,3%)	0,11
Asthme	6 (4,1%)	13 (4,8%)	0,81
ATCD Pneumopathie	17 (11,6%)	44 (16,4%)	0,25
Drépanocytose	15 (10,3%)	20 (7,4%)	0,31
Autre ATCD pulmonaire	0 (0%)	3 (1,1%)	0,36
Obésité	35 (24%)	39 (14,5%)	0,016
Immunosuppression	10 (6,9%)	34 (12,6%)	0,09

**TABLEAU 2 : Traitements concomitants (n=415)**

	<b>Avec statines (n=146)</b>	<b>Sans statines (n=269)</b>	<i>p</i>
<b>β-bloquant</b>	61 (41,8%)	60 (22,3%)	<i>p</i> <0,001
<b>IEC/sartan</b>	72 (49,3%)	65 (24,2%)	<i>p</i> <0,001
<b>Aspirine</b>	75 (51,4%)	75 (27,9%)	<i>p</i> <0,001
<b>Anticoagulant</b>	42 (28,8%)	44 (16,4%)	0,003
<b>IPP</b>	58 (39,7%)	78 (29%)	0,02
<b>Corticoïdes</b>	15 (10,3%)	27 (10%)	<i>p</i> >0,05
<b>Immunosuppresseurs</b>	2 (1,4%)	5 (1,9%)	<i>p</i> >0,05
<b>Chimiothérapie &lt; 3 mois</b>	1 (0,7%)	9 (3,4%)	0,1
<b>Antibiothérapie &lt; 30 jours</b>	31 (21,2%)	73 (27,1%)	0,2

### **3) Comparaison des paramètres biologiques (tableau 3)**

Sur le plan biologique, le dosage initial de la CRP était sans différence significative entre le groupe traité et non traité ( $p=0,51$ ) ; la décroissance du taux de CRP à J4 était aussi superposable entre les groupes ( $p=0,14$ ). De même, la PCT initiale était identique entre les deux groupes ( $p=0,33$ ).

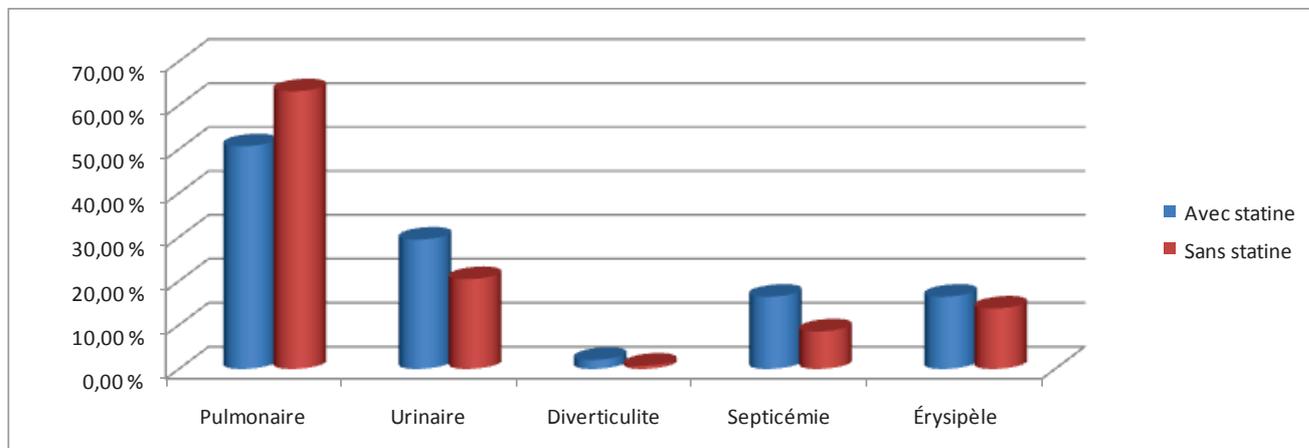
L'examen de la numération formule sanguine ne montrait pas de différence entre le groupe traité et le groupe non traité pour les valeurs d'hémoglobine ( $p=0,37$ ). En revanche, il existait une différence significative pour les valeurs des leucocytes ( $p=0,005$ ) et PNN ( $p=0,003$ ), qui étaient plus élevées dans le groupe non traité.

Une augmentation non significative de l'urée a été trouvée dans le groupe traité par statines ( $p=0,07$ ), la différence était significative pour la créatininémie ( $p=0,0003$ ), mais pas pour la prévalence d'insuffisance rénale (calcul de la clairance rénale selon Cockcroft et Gault).

Enfin, les autres paramètres étaient similaires entre les 2 groupes : albumine ( $p=0,6$ ), ASAT ( $p=0,15$ ), ALAT ( $p=0,21$ ) et hémoglobine glyquée ( $p=0,51$ ).

#### 4) Comparaison de la localisation des infections (figure 10)

FIGURE 10 : Comparatifs des types d'infection (n=415).



**TABLEAU 3 : Comparaison des valeurs biologiques (n=415)**

	<b>Avec statines (n=146)</b>	<b>Sans statines (n=269)</b>	
<b>CRP J0</b>	95,5	104	p=0,51
<b>CRP J4</b>	48	66	p=0,49
<b>Δ CRP</b>	-21,5	-43	p=0,14
<b>Procalcitonine</b>	0	0,1	p=0,33
<b>Hb (g/dl)</b>	12	12,2	p=0,37
<b>Leucocytes (G/l)</b>	6,91	5,62	<i>p=0,005</i>
<b>PNN (G/l)</b>	9,1	10,96	<i>p=0,003</i>
<b>Urée (mmol/l)</b>	8,25	9,8	p=0,07
<b>Créatinine (μmol/l)</b>	83,5	98,5	<i>p=0,0003</i>
<b>ASAT (UI/l)</b>	31	27,5	p=0,15
<b>ALAT (UI/l)</b>	22	24	p=0,21
<b>Albumine (g/l)</b>	29,85	29,55	p=0,6
<b>HbA1c (%)</b>	7,3	7,4	p=0,51

Les pneumopathies étaient moins fréquentes dans le groupe de patients traités par statines comparés à ceux n'en recevant pas (50,7% vs. 63,2% ;  $p=0,02$ ). Cette différence n'a pas été retrouvée pour les différents types de pneumopathie étudiés.

Par ailleurs, les patients recevant des statines présentaient plus souvent des infections urinaires ( $p=0,04$ ).

Enfin, concernant les septicémies, les infections cutanées et les diverticulites, nous n'avons pas relevé de différence significative entre les deux groupes (**tableau 4**).

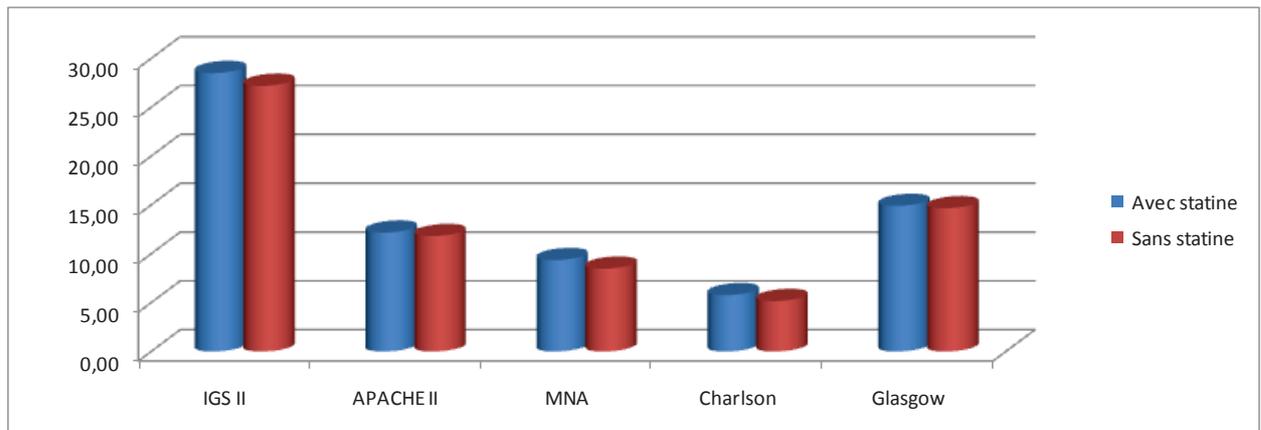
### **5) Comparaison des micro-organismes**

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les 2 groupes (NS). Cette absence de résultats significatifs a été retrouvée notamment pour *Escherichia coli* (27% vs. 34% ;  $p=0,11$ ) et pour *Staphylocoque* toutes espèces confondues ( $p=1$ ).

## 6) Gravité des infections

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes pour les scores APACHE II ( $p=0,51$ ), IGS II ( $p=0,39$ ) et CURB 65 ( $p=0,11$ ). Par contraste, nous avons montré une différence significative en faveur des patients traités par statines pour les scores de Glasgow ( $p= 0,03$ ), de Charlson ( $p=0,03$ ) et le MNA ( $p=0,01$ ) (**Figure 11**).

**FIGURE 11 : Moyennes des scores de gravité en fonction du traitement par statines (n=415).**



**TABLEAU 4 : Comparaison des différentes localisations infectieuses  
(n=415)**

	Avec statines (n=146)	Sans statines (n=269)	p
<b>Pulmonaire</b>	<b>74 (50,7%)</b>	<b>170 (63,2%)</b>	<b>0,02</b>
- oxygénodépendante	38 (54,3%)	101 (61,2%)	0,38
- Pneumopathie franche lobaire aiguë	43 (58,9%)	109 (64,1%)	0,47
- Pneumopathie atypique	11 (15,1%)	23 (13,5%)	0,84
- Pneumopathie d'inhalation	19 (22,4%)	38 (26%)	0,62
<b>Infections urinaires</b>	<b>43 (29,5%)</b>	<b>55 (20,4%)</b>	<b>0,04</b>
- Pyélonéphrites	26 (56,5%)	39 (72,2%)	0,14
- Prostatite	14 (33,3%)	16 (29,6%)	0,82
<b>Diverticulite</b>	<b>3 (2,1%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>0,35</b>
<b>Septicémie</b>	<b>24 (16,4%)</b>	<b>23 (8,6%)</b>	<b>0,022</b>
- Endocardite	4 (16,7%)	4 (17,4%)	1
- Choc septique	2 (8,3%)	3 (13%)	0,67
Infection nosocomiale	0 (0%)	3 (13%)	0,11
<b>Infections cutanées</b>	<b>24 (16,4%)</b>	<b>37 (13,8%)</b>	<b>0,47</b>
- Fasciite	3 (12,5%)	1 (2,7%)	0,29
- Erysipèle avec bactériémie	5 (20,8%)	7 (18,9%)	1

## 7) Evolution des infections

L'évolution des infections décrites a été comparée entre les deux groupes de patients.

Lors de l'analyse des différents sous-groupes d'infection :

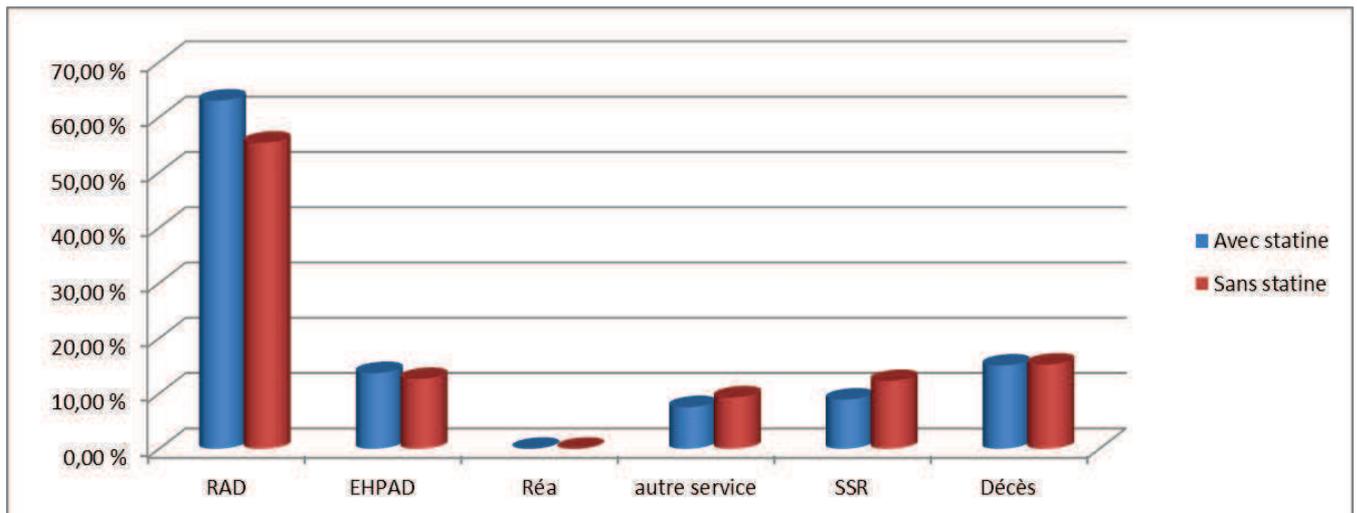
- au cours des infections pulmonaires, les complications globales (infectieuses ou non) apparaissaient ( $p=0,08$ ) plus fréquentes chez les patients traités par statines. Cependant, l'accent doit être mis sur le fait que lorsque nous avons distingué les complications infectieuses des autres complications, nous avons constaté que les premières tendaient ( $p=0,22$ ) à être plus fréquentes dans le groupe non traité par statines ;
- lors des infections urinaires, il n'existait pas de différence significative pour les complications infectieuses ou non infectieuses chez les patients traités par statines ( $p=1$ ) ;
- il n'existait pas de différence significative pour les complications dans le groupe "diverticulite", toutes les complications étant infectieuses.
- de même, pour les infections cutanées, nous avons remarqué une tendance ( $p=0,07$ ) à la survenue plus fréquente de complications dans le groupe non traité ;
- enfin, pour les septicémies, aucune différence significative n'a été relevée en termes de survenue de complication ( $p=1$ ), quel qu'en soit le type ( $p=1$ ).

En définitive, la mortalité au cours de l'hospitalisation était superposable entre les deux groupes malgré une tendance ( $p = 0,13$ ) à une meilleure survie à 30 jours et à 90 jours parmi les patients traités par statines. La proportion de décès d'origine infectieuse était comparable entre les deux groupes (26,7% vs. 26,3%).

## 8) Devenir des patients

Le devenir des patients au décours de l'hospitalisation était comparable entre les deux groupes (**Figure 12**).

**FIGURE 12 : Comparatif des devenirs au décours de l'hospitalisation (n=415).**



## 9) Régression logistique

Nous avons pris en compte les paramètres retrouvés significatifs ( $p < 0,1$ ) en analyse univariée et qui concernaient un effectif suffisant de patients, i.e. : pneumonie, infection urinaire, septicémie, infection compliquée tous types confondus, CRP à J0, CRP > 100 à J0, variation de CRP (entre J0 et J4), taux de leucocytes et taux de polynucléaires neutrophiles.

En définitive, il s'avère après régression logistique que le seul paramètre retrouvé comme indépendant est le suivant : pneumonie: OR=0,59 [IC 95% : 0,40-0,90] ;  $p=0,01$ .

# DISCUSSION

Les statines ont prouvé leur efficacité dans la prévention secondaire du risque cardiovasculaire par leur effet hypocholestérolémiant. Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs de ces molécules sont moins bien connus mais constituent un point d'intérêt. De fait, les résultats des séries réalisées chez les patients transplantés confortent l'hypothèse d'un effet pléiotrope des statines. La pravastatine chez des patients recevant des immunosuppresseurs :

- au décours d'une transplantation cardiaque : réduit le taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique à un an, de même que le nombre d'anomalies histologiques, notamment vasculaires du greffon ;
- après une transplantation rénale : diminue significativement l'incidence des rejets multiples et des épisodes de rejet aigu.

En outre, certains auteurs ont suggéré que les statines pourraient constituer des agents efficaces dans le cadre du traitement et de la prévention des infections.

Dans notre discussion, nous aborderons, dans un premier temps, les bases physiopathologiques in vitro des effets pléiotropes anti-infectieux des statines. Ensuite, nous nous intéresserons aux études effectuées sur des modèles animaux présentant un sepsis et exposés ou non à une statine. Enfin, la dernière partie de notre discussion sera consacrée à l'action des statines chez les patients souffrant de sepsis ; dans ces conditions, nous comparerons les données des précédents travaux aux résultats de notre étude.

## **I. DONNEES IN VITRO DE L'EFFET ANTI- INFECTIEUX DES STATINES**

Les statines ou inhibiteurs de l'HMGCoA réductase jouent un rôle pivot dans la cascade du cholestérol. Elles inhibent la transformation de l'HMGCoA en mévalonate qui est

un précurseur de plusieurs classes de produits de la famille des stérols et non stérols. Le cholestérol est le principal produit final de cette voie. Cependant, d'importantes molécules isoprénoïdes constituent des intermédiaires essentiels, comme le farnésylpyrophosphate et le géranylgeranylpyrophosphate. Elles ont une action dans la localisation intracellulaire de multiples protéines comme les protéines G. Ainsi, elles modifient l'expression de plusieurs voies cellulaires dont les voies Ras, Rho, Rac et Cdc42 (22, 23). L'action pléiotrope/anti-infectieuse des statines pourrait s'exercer par différents mécanismes polymorphes, et notamment, par des effets anti-inflammatoires, vasculaires et anti-thrombotiques.

## **1) Activité anti-inflammatoire**

### **• Leucocytes**

Le sepsis aboutit à une augmentation significative du recrutement, de l'adhérence et de la migration des leucocytes ainsi que de l'expression de la P-sélectine au niveau de l'endothélium vasculaire. Ainsi, l'administration de statines diminue, d'une part, la migration, et d'autre part, le recrutement des leucocytes par les lipopolysaccharides (LPS) et par la toxine  $\alpha$  du *Staphylococcus aureus* (24, 25). L'adhésion des leucocytes à l'endothélium est, en fait, réduite par les statines via la diminution de l'expression de la P-sélectine, de CD11b et de CD18 et par l'inhibition de l'adhésion leucocytaire médiée par LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire) (25, 26).

### **• Cytokines**

Les statines modifient l'expression de multiples cytokines, particulièrement lors de la phase aiguë des sepsis :

- TNF $\alpha$  (27), Interleukine(IL)-1 $\beta$  (7), IL-6 (24) et IL-8 (28) dont l'expression est diminuée ;
- IL-12 (29) d'expression augmentée.

Les cytokines pro-inflammatoires sont responsables du recrutement des macrophages et de l'activation de l'endothélium. De fait, puisque les macrophages et les cellules endothéliales activés par les cytokines produisent en excès des cytokines pro-inflammatoires, la réduction globale de la synthèse de ces cytokines pourrait diminuer la réponse systémique pro-inflammatoire associée au sepsis.

La CRP est produite par les hépatocytes sous l'influence de l'IL6 lors de la phase aiguë de l'inflammation (30). Bien qu'elle ne soit pas un marqueur spécifique de l'inflammation, son augmentation est associée à des dysfonctions d'organe voire au décès chez les patients dans un état critique (31). Ainsi, une diminution de la CRP via l'inhibition de production d'IL-6, d'IL-1 $\beta$  et de LPS pourrait être le mécanisme impliqué lors de la prise de statines (32, 33). En effet, Arnaud et al (34) ont montré que lorsque des hépatocytes stimulés par l'IL-6 étaient exposés ou non à des statines, le taux de CRP différait. En effet, les statines engendrent une diminution significative de la production de CRP induite par l'IL-6.

## **2) Effets vasculaires**

Le monoxyde d'azote (NO) représente un médiateur bien connu de la fonction vasculaire. Ainsi, sa réduction et/ou son absence provoquent une vasoconstriction et sa surexpression une vasodilatation (via la relaxation des cellules musculaires lisses endothélium-dépendante). De manière intéressante, au cours des sepsis sévères, une vasodilatation systémique est observée, générant une hypoperfusion des différents organes de gravité variable. En effet, l'activité de la NO synthase constitutive (eNOS) diminue rapidement associée à une augmentation retardée de la NOS inductible (iNOS), aboutissant à un excès de synthèse du NO (35). Cependant, le traitement de ces troubles d'expression du NO est complexe au cours du sepsis ; il semble que la restauration de l'équilibre entre la eNOS et la iNOS est préférable à une administration de NO. La demi-vie de la eNOS est

augmentée par les statines (36, 37), induisant une élévation du NO contre-balançée par une diminution de l'activité de la iNOS, et provoquant de cette façon une baisse de la production de NO.

Par ailleurs, les statines réduisent l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires des cellules endothéliales et participent ainsi au niveau vasculaire aux effets immunomodulateurs. Cela semble être lié, en partie, à une réduction du taux de NFκB (37). En définitive, les statines pourraient inhiber les effets des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α et les interleukines.

### **3) Effets anti-thrombotiques**

L'effet anti-thrombotique pourrait avoir une action dans la protection anti infectieuse. En effet, a été rapportée une augmentation de l'incidence des thromboses au décours des phénomènes infectieux (38). Dans cette optique, une coagulopathie systémique a été mise en évidence dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'autres sepsis (39). De plus, l'activité anti-thrombotique des statines repose sur :

- l'inhibition de la production de thromboxane A2 qui engendre l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction (5) ;
- la sous-expression du plasminogène inhibiteur-1 (PAI1) qui est responsable de l'élévation de l'activateur tissulaire du plasminogène favorisant la fibrinolyse (40).

Par ailleurs, les statines semblent augmenter l'expression de la thrombomoduline par les cellules endothéliales (41), dont le rôle physiologique est de lier la thrombine qui perd alors ses propriétés pro-coagulantes et va préférentiellement activer la protéine C ; l'accent doit être mis sur le fait que la protéine C activée présente une activité anti-inflammatoire et anticoagulante (42).

#### **4) Effets spécifiques au niveau pulmonaire**

Une action au niveau pulmonaire peut, aussi, être expliquée par l'effet pléiotrope des statines. Dans ces conditions, l'intérêt des statines sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit. Le SDRA est caractérisé par une atteinte endothéliale associée à une hyperperméabilité capillaire et par conséquent à une exsudation liquidienne dans les espaces alvéolaires (œdème pulmonaire non cardiogénique). Cette affection est secondaire à l'action des macrophages et des polynucléaires neutrophiles qui sont responsables de la libération des cytokines pro-inflammatoires et des protéases (43). Les statines ont de multiples cibles bénéfiques potentielles. In vitro, elles ont montré une capacité à diminuer le relargage de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF $\alpha$  (44).

#### **5) Effets sur les micro-organismes**

L'éventualité d'une efficacité directe des statines sur les micro-organismes responsables de syndrome infectieux systémique a été discutée pour la première fois en 2008 (45). En effet, in vitro, la simvastatine et la fluvastatine permettaient d'atteindre, de manière similaire aux antibiotiques, une concentration minimale inhibitrice sur *Staphylococcus aureus* méthicilline sensible, et dans une moindre mesure sur *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant. L'hypothèse évoquée est celle de l'importance au niveau des cellules procaryotes de l'HMGCoA réductase dans la synthèse des isoprènes. Cependant, il est établi que l'enzyme bactérienne est différente de l'enzyme des cellules eucaryotes et présente une moins grande affinité pour le médicament. De même, Masadeh et al (46) ont comparé l'effet de trois statines (atorvastatine, simvastatine et rosuvastatine) et ont mis en évidence une efficacité, sous forme de concentration minimale inhibitrice, sur *Staphylocoque*, entérocoque, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus epidermidis*. Cet effet apparaissait plus marqué avec l'atorvastatine et la simvastatine qu'avec la

rosuvastatine. Cependant, les concentrations utilisées pour obtenir ces effets étaient supérieures à celles mesurées au niveau sanguin lors des traitements habituels et l'effet réel de la statine au niveau clinique reste à prouver. Une équipe a mis en évidence que l'utilisation de diluant modifiait ce genre d'observation (47), le produit utilisé était dans les études plus volontiers le méthanol ; en diminuant la concentration en méthanol du diluant, l'activité antibactérienne suivait la même évolution. Les auteurs ont postulé que la toxicité du solvant pourrait influencer l'évaluation microbiologique des substances peu solubles dans l'eau. D'autres investigateurs ont évoqué divers mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer les résultats particuliers observés avec le Staphylocoque. En définitive, à défaut d'inhiber directement la bactérie, les statines pourraient empêcher certains mécanismes invasifs spécifiques : la simvastatine a permis de diminuer l'inflammation secondaire à l'acide lipoteichoïque (48), composant de la paroi bactérienne, et conforte donc une action locale aussi bien que systémique.

Par ailleurs, des effets similaires ont été mentionnés pour l'effet potentiel des statines sur le Candida avec des résultats discordants. Forrest et al (49) ont mis en évidence, dans une étude de cohorte de faible effectif, une diminution significative de la mortalité à J30 chez des patients ayant un sepsis secondaire à une candidémie, en ayant au préalable exclu une infection secondaire à tout autre agent microbiologique. Par opposition, Welch et al (50), dans une étude rétrospective, ont signalé une absence de modification de la mortalité ou de la durée du séjour hospitalier chez ces patients.

Zhu et al (51), dans une méta-analyse, ont noté que l'administration de statines chez des patients ayant une hépatite C chronique active (incluant les génotypes de type 1 et 2) traitée par interféron  $\alpha$  et ribavirine permettait d'améliorer la réponse virologique au traitement (OR : 2,02 ; 95% IC : 1,38-2,94). Les mécanismes d'action supposés des statines dans le cadre du traitement de l'hépatite C sont :

- une inhibition de la maturation, de la dégradation et de la sécrétion du virus C ; en effet, ces mécanismes apparaissent liés à une lipoprotéine de très faible densité (52). En outre, via leur action sur le mévalonate et sur la géranylgeranyl pyrophosphate, les statines pourraient diminuer la réplication virale ;
- un effet pathogène de l'hépatite C semble faire appel à des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6 et le TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor*). De par leur effet anti-inflammatoire, les statines permettraient une réponse accrue aux traitements anti-viraux (effet synergique) et pourraient diminuer la chronicité de l'hépatite C et le risque de survenue d'hépatocarcinome.

## **II. EFFETS ANTI-INFECTIEUX DES STATINES SUR MODELE ANIMAL**

Plusieurs modèles animaux ont été utilisés pour vérifier les effets des statines, observés in vitro, sur le sepsis.

Tout d'abord, dans un modèle murin de sepsis induit par le LPS, un traitement préalable par la cérivastatine avait permis d'améliorer la survie à J7 des animaux. De manière contemporaine, une baisse des taux de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  à la 2<sup>ème</sup> heure et des taux de NO, nitrite et nitrates à 8<sup>ème</sup> heure, a été notée (7).

Ensuite, Beffa et al (53) ont montré dans un modèle murin pour lequel la porte d'entrée infectieuse était une brûlure, que l'administration de simvastatine par voie intra-péritonéale toutes les 12 ou 24 heures pendant 7 jours, permettait de baisser le taux d'IL-6 à J7 et d'améliorer la survie des animaux à J7. Cet effet apparaissait dose- et temps-dépendant.

De surcroît, chez des souris pour lesquelles un sepsis polymicrobien avait été provoqué par ligature et perforation caecale, un traitement préalable par simvastatine a permis d'améliorer le taux de survie à 3 jours de 26% à 73% (54) et la durée de survie de 28 à 108 heures (55) par rapport aux souris non traitées. Cet effet bénéfique était associé à une préservation de la fonction cardiaque et de l'hémodynamique.

Enfin, les statines semblent aussi réduire la perméabilité vasculaire dans les modèles animaux (56). Des lésions pulmonaires aiguës ont été induites par administration intratrachéale de LPS chez des souris. Les rongeurs traités par pravastatine avant et lors de l'administration de LPS étaient protégés sur le plan pulmonaire ; en effet, ils développaient moins de fuites vasculaires et moins d'infiltrats pulmonaires que les souris non traitées à J2.

### **III. EFFETS ANTI-INFECTIEUX DES STATINES CHEZ L'HOMME**

Afin de recenser l'ensemble des travaux ayant analysé l'intérêt potentiel anti-infectieux du traitement par statines, nous avons utilisé la base Medline (1966-2013). De fait, notre revue de littérature nous a permis de répertorier 30 séries concernant l'effet des statines chez des patients atteints d'infections. Il s'agissait d'études prospectives (n=7)(9, 14, 15, 57-61), rétrospectives (n=21) (8, 10-12, 61-77), de cohortes (n=1) (78) et cas témoins (n=1) (79) (**Tableaux 5 à 7**).

**Tableau 5 : Revue de littérature : Pneumopathies et statines**

Auteur (année)	Type d'étude	Pays	Taille des groupes		Durée exposition	Sex ratio	Age moyen	Mortalité	Odds ratio/hazard ratio
			Sous sta- tine	Sans statine					
Majumdar (2000-2002)	prospective	Canada	325	3090	Au moins 1 semaine avant ad- mission	1,12/1	75	Intra-hospitalière	1,1 (0,76-1,6)
Mortensen 2008 (1999-2000)	rétrospective	Amérique du nord	3728	4924	Au moins 90 jours avant admis- sion	1/1,44	75,2	A J30	0,58 (0,36-0,8)
Myles (2001-2002)	rétrospective	Grande Bretagne	357	3324	-Dans les 30 jours -Dans les 30 à 90 jours -Datant de plus de 90 jours	NC	>40	A J30	-0,33 (0,19-0,58) -0,58 (0,34-0,99) -1,36 (0,86-2,16)
Chalmers (2005-2007)	prospective	Grande Bretagne	257	750	Non précisé	1/1,01	66	A J30	0,46 (0,25-0,85)
Yende (2001-2003)	Cohorte multi- centrique	Etats-Unis	426	1469	Au moins une semaine avant hospitalisation	1,08/1	67,25	A J90	0,90 (0,63-1,29)
Schlienger (1995-2002)	Cas témoin nichée	Grande Bretagne	156	412	Au moins une ordonnance con- tenant des statines	1,18/1	NC	En rapport avec la pneumonie	0,47 (0,25-0,88)
Mortensen 2005 (1999-2002)	rétrospective	Etats-Unis	110	677	Antécédent de traitement par statine	3,74/1	60	A J30	0,36 (0,14-0,92)
Thomsen 2008 (1997-2004)	rétrospective	Danemark	1371	28529	Traitement pendant 125 jours avant admission	1/2,39	73	A J30 A J90	0,69 (0,58-0,82) 0,75
Douglas (1995-2006)	rétrospective	Grande Bretagne	942	3615	Traitement dans les 60 jours avant admission	NC	65	Dans les 6 mois	0,67 (0,49-0,91)
Michael B. (2003-2005)	rétrospective	Etats-Unis	23285	97969	Au moins une administration à J1 ou J2 après admission	1/1,28	74	Intra-hospitalière	0,86 (0,79-0,93)
Nielsen (1997-2009)	prospective	Danemark	7223/1903	61827	Traitement pendant 125 jours avant admission Traitement datant de plus de 125 jours	1,131/1	NC	A J30	-0,73 (0,67-0,79) -0,91 (0,80-1,03)
Mortensen 2009 (1998-2000)	rétrospective	Etats-Unis	4711	6501	Une prescription avant hospitali- sation sans discontinuation	49/1	74	A j30	0,51 (0,4-0,64)
Mortensen 2012	rétrospective	Etats-Unis	11498	11498	Une prescription avant hospitali- sation sans discontinuation	NC	>65	A J30	0,74 (0,68-0,82)
Frost (1992-2003)	Rétrospective appariée	Etats-Unis	19058	57174	Exposition de 90 jours avant décès quantité faible ou modé- rée	1,09/1	NC	Secondaire à une pneumonie	0,6 (0,34-1,06) 0,73 (0,47-1,13)

**Tableau 6 : Revue de littérature : Sepsis et statines**

Auteur (année)	Type d'étude	Pays	Taille des groupes		Durée exposition	Sex ratio	Age moyen	Mortalité	Odds ra- tio/hazard ratio
			Sous statine	Sans sta- tine					
Martin (2003-2004)	rétrospective	Etats-Unis	16	37	Prise avant ad- mission	1,52/1	59,5	Intra- hospitalière	0,63 (0,19-2,07)
Kruger (2000-2003)	rétrospective	Océanie	66 (avant) 56 (poursuivie)	372	Avant admission	NC	NC	Intra- hospi- talière	0,58 (0,36-0,8)
Thomsen 2006 (1997-2004)	prospective	Danemark	176	5177	Prise statine dans les 125 jours pré- cédant	1,21/1	72	A J30	0,93 (0 ,66-1,3)
Mortensen 2007 (2000)	rétrospective	Etats-Unis	480	2471	Prise continue 90 jours avant hospi- talisation	69,19/1	74,4	A J30	0,48 (0,36-0,64)
Liappis (1995-2000)	rétrospective	Etats-Unis	35	353	Prise de statine à l'admission	193/1	63	En rapport avec une bactériémie	0,13 (0,02-0,99)
Donnino (2003-2004)	rétrospective	Etats-Unis	474	1562	Administration en intra-hospitalier	1/1,07	61	Intra- hospi- talière	0,27 (0,1-0,72)
Hsu (1995-2006)	rétrospective	Etats-Unis	80	231	Traitement pen- dant 30 jours avant bactériémie	1,5/1	51	A J15	0,18 (0,04-0,78)
Fernandez (2002-2004)	rétrospective	Espagne	38	400	Traitement dans avant admission	2,33/1	62,38	Pendant séjour aux urgences	2,30 (1,08-4,89)
Yang (2001-2002)	rétrospective	Taiwan	104	350	Prise 30 jours avant admission	1,20/1	64,23	A J30	0,95 (0,53-1,68)
O'Neal (2006-2008)	prospective	Etats-Unis	149	426	Traitement en pré hospitalier	1,28/1	59,07	Intra- hospitalière	1,06 (0,62-1,81)
Leung (2008-2009)	rétrospective	Etats-Unis	447	458	Traitement par statine lors de l'indentification de la bactériémie	1,04/1	69,76	A J90	0,99 (0,77-1,25)

**Tableau 7 : Revue de littérature : Sepsis sévères et statines**

			Sous sta- tine	Sans statine					
Dobesh (2005-2006)	Rétrospective	Etats-Unis	60	128	Traitement avant admission ou dès admission	1,14/1	66,5	Intra-hospitalière	0,42 (0,21-0,84)
Almog (2001-2003)	Prospective	Israël	5698	5664	30 jours de traitement par statine avant décès ou fin de l'étude	1,7/1	65	A J30 en rapport avec l'infection	0,43 (0,13-1,38)
Schmidt (2006)	Rétrospective	Allemagne	40	80	NC	2,63/1	64,6	A J28	0,53 (0,29-0,99)
Kruger (2007-2010)	Prospective	Océanie	123	127	Au moins 72 heures avant hospitalisation ou introduction en per hospitalier	1,63/1	61	A J28 et J90	p=0,01 à J28
Mekontso-Dessap (2005-2007)	Rétrospective	France	44	32	Utilisation préalable de statines	3,47/1	72	Intra-hospitalière	0,38 (0,14-1,04)

## **1) Caractéristiques générales des services d'hospitalisation**

Selon les données disponibles, nous avons relevé que la plupart des patients hospitalisés lors de la survenue de pneumonie ou d'autres sepsis (infections urinaires ou cutanées exclusives) étaient issus de services de Médecine polyvalente, de Pneumologie ou encore de Maladies infectieuses (9, 11, 67). En outre, les sujets ayant des sepsis sévères étaient admis dans des unités de Réanimation ou de Soins Intensifs (12, 14). L'origine des patients n'était, en règle générale, pas spécifiée par les auteurs. Enfin, de rares études étaient construites sur une analyse des bases de données nationales (10, 57, 74).

Ainsi, notre étude a l'intérêt d'englober des patients polypathologiques porteurs de sepsis d'origine variée (infections pulmonaires, infections urinaires, infections cutanées, infections digestives...) dans un Département de Médecine interne. En raison du mode de recrutement de nos patients par le service des Urgences mais également de manière directe (par l'intermédiaire des médecins généralistes), les patients pris en charge dans notre Département de Médecine interne avaient une infection moins sévère que ceux admis dans les services de Réanimation, Chirurgie, Unité de soins intensifs mais plus sévères que ceux traités en ambulatoire par leur médecin référent. Le profil de notre cohorte de patients non sélectionnés, incluant notamment des sujets immunodéprimés, tend ainsi à être plus représentatif de la population générale que les séries précédentes.

## **2) Caractéristiques générales de la population**

Parmi les séries sélectionnées, l'âge médian des populations étudiées était compris entre 40 (69) et 75 ans (77). Hormis les études menées par Mortensen et al (68, 80) dans un centre responsable du suivi de vétérans de guerre, le sex-ratio était compris entre 0,99 (9) et 3,74 (73). Dans notre étude, les données de répartition des hommes et des femmes sont comparables aux données de la littérature, mais l'âge médian de notre population est plus

élevé, de l'ordre de 81 ans. Une seule série avait évalué le devenir sur le plan infectieux des patients âgés sous statines, avec un âge comparable à celui de notre étude ; cependant l'objectif de cette équipe était uniquement centré sur la diminution de l'incidence des pneumopathies sous statines (81).

Concernant les antécédents et co-morbidités susceptibles de favoriser la survenue d'un syndrome infectieux dans notre travail, l'ensemble des facteurs pris en compte était superposable aux séries précédentes (10, 64, 78). Ainsi, dans ces travaux le plus souvent nord-américains, il n'existait pas de différence significative concernant les comorbidités entre les groupes traités et non traités pour ces facteurs de risque (10, 58, 70). En revanche, il existait une différence pour les antécédents dans toutes les études ayant inclus des patients antérieurement traités par statines. Ainsi, nous avons trouvé que le groupes des patients traités par statines présentaient plus fréquemment : un diabète ( $p < 0,001$ ), une obésité ( $p = 0,016$ ), un AVC ( $p < 0,001$ ) et un infarctus du myocarde ( $p < 0,001$ ). Cette différence est liée, en partie, à l'âge plus élevé de notre cohorte mais peut être également au système de santé français qui favorise l'accès aux soins et la prise en charge des patients.

Par ailleurs, certains auteurs se sont précédemment intéressés au risque de pneumopathie chez les patients sous statines en fonction du terrain respiratoire sous-jacent. De manière intéressante, nous avons également analysé un antécédent rarement évoqué dans la littérature au cours des infections : la drépanocytose. L'effectif pour cette pathologie était malheureusement limité. Il en est de même pour une autre affection comme l'asthme. En définitive, par manque de puissance, nous ne pouvons déterminer l'influence de ces deux comorbidités au cours du sepsis chez les patients recevant un traitement par statines ou non.

### 3) Données sur les traitements concomitants

La recherche de traitements pris de manière concomitante a été effectuée systématiquement au cours de certaines séries publiées pour les médicaments à tropisme cardio-vasculaire comme les  $\beta$ -bloquants ou les IEC (82-84). En effet, l'efficacité de ces traitements est discutée dans le sepsis :

- En ce qui concerne les  $\beta$ -bloquants, l'étude de Macchia et al (82) suggère que le traitement préalable par ce médicament à la survenue d'un sepsis sévère améliore le pronostic des patients ; cependant, étant donné leur rôle cardiovasculaire, il convient d'être prudent dans leur utilisation chez les patients ayant un sepsis. Leurs mécanismes potentiels d'efficacité sont divers (83). Leurs effets pléiotropes reposent, d'une part, sur la régulation indirecte de la réponse immune et, d'autre part, sur l'adaptation de la contractilité cardiaque et à la réponse de la cascade de la coagulation. Étant donné la spécificité des récepteurs bêta, il semble préférable de proposer un blocage  $\beta_1$ , afin de privilégier la préservation de la fonction cardiaque (85) et une stimulation  $\beta_2$ , qui permet de diminuer l'activation plaquettaire et d'activer la fibrinolyse (83).
- Les IEC ont aussi été l'objet d'études au cours du sepsis du fait de leur éventuel effet anti-inflammatoire. Salgado et al (84) ont mis en évidence un rôle bénéfique des IEC dans la phase initiale du sepsis via une diminution des dommages vasculaires, des insuffisances d'organes et de la mortalité. Cependant, les auteurs rappellent que leur manipulation reste délicate étant donné le caractère réfractaire de la vasoplégie si le choc s'installe ;
- L'aspirine pourrait jouer un rôle favorable dans le sepsis par son rôle anti-inflammatoire (86) et par son action sur les plaquettes (87). Cependant, l'efficacité de

l'aspirine dans cette indication n'a pas encore été confortée par une étude prospective.

Indépendamment des traitements cardiovasculaires, l'utilisation des IPP au long cours est souvent associée dans ce contexte infectieux sévère afin de minimiser certains effets indésirables tels que l'ulcère gastro-duodéal de stress. Une étude a permis de mettre en évidence de nombreux effets indésirables, et plus particulièrement, un rôle potentiel dans la survenue d'infection digestive et de pneumopathie (88).

Leung et al (64) ont mis en évidence une répartition inégale des traitements tout comme dans notre étude ; il existait ainsi une différence significative entre le groupe traité ou non par statines concernant : les  $\beta$ -bloquants ( $p < 0,001$ ), les IEC ( $p < 0,001$ ) et l'aspirine ( $p < 0,001$ ). Nous avons par ailleurs observé une différence similaire pour les anticoagulants oraux ( $p = 0,003$ ) et les inhibiteurs de la pompe à protons ( $p = 0,02$ ). Ainsi, il apparaît difficile de dire que les effets anti-infectieux observés dans notre travail soient strictement dû aux statines ; nous ne pouvons pas exclure qu'il y ait un effet synergique anti-infectieux de ces diverses drogues. Néanmoins, aucune différence significative n'était globalement faite dans certaines séries pour ces traitements (74) ; de même, l'effet des médicaments à visée cardiovasculaire n'était pas pris en compte par certains auteurs (15, 60, 67).

Le recueil de données concernant les autres traitements immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs est plus variable selon les données de la littérature. Chalmers et al (9) ne rapportent pas comme critère l'utilisation des traitements immunosuppresseurs tandis que Hsu et al (67), dans un travail centré sur des patients ayant été transplantés, détaillaient les médicaments pris par l'ensemble des sujets. Nous avons pour notre part porté une attention particulière à ce propos. Nous avons constaté que les médicaments susceptibles d'avoir un effet direct et connu sur le syndrome infectieux (i.e. les traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie, la chimiothérapie, l'antibiothérapie préalable) étaient comparables entre les

deux groupes. De fait, un biais dans l'interprétation des résultats lié à ces traitements peut, *a priori*, être écarté.

Enfin, dans la plupart des études considérées (66, 72), l'utilisation de statines ne concernait qu'une à deux molécules, le plus souvent l'atorvastatine (14) et la simvastatine (11, 58, 78). Parfois, le type de statines utilisé n'était pas précisé. Notre série est ainsi, à notre connaissance, l'une des premières à s'intéresser à l'ensemble des statines disponibles sur le marché (en France) avec des proportions comparables à l'exception de la fluvastatine. Ainsi, les effets des statines sur le syndrome infectieux que nous avons relevés ne sont pas molécule-dépendant mais classe-dépendant.

#### **4) Données biologiques**

Parmi les données biologiques rapportées au cours des séries publiées, le taux de leucocytes a été mesuré. Aucune différence significative n'avait été mise en évidence par Liappis et al (8) en termes d'élévation des leucocytes (69% vs. 63%). En revanche dans notre travail, il existait une différence significative pour les valeurs des leucocytes ( $p=0,005$ ) et des PNN ( $p=0,003$ ), qui étaient plus élevées dans le groupe non traité. Ces données pourraient être expliquées par l'effet anti-inflammatoire des statines qui diminue la migration et le recrutement des leucocytes.

Concernant l'évaluation du syndrome inflammatoire, nous avons constaté que les premières études dosaient principalement la CRP (9, 89). Ainsi, Chalmers et al (9) mettaient en évidence un taux de CRP significativement plus bas dans le groupe traité par statines que dans le groupe non traité (119 vs. 182 mg/l). La baisse de CRP était favorisée par le traitement par statines ( $p=0,02$ ). Dans notre série, la différence de taux de CRP n'était pas significative (95,5 mg/l vs. 104 mg/l,  $p=0,51$ ). La décroissance du taux de CRP à J4 tendait à être plus rapide dans le groupe traité par statines ( $p=0,14$ ). Ces résultats sont probablement

dus à l'action anti-inflammatoire des statines, avec une diminution du processus infectieux via la réduction de synthèse des cytokines pro-inflammatoires (IFN, interleukines...).

Plus récemment, des études ont évalué un autre médiateur de l'inflammation : l'IL-6. Kruger et al (14) ont rapporté que, concomitamment, à un taux d'IL-6 basal abaissé chez les patients sous atorvastatine (129 pg/ml vs. 244 pg/ml), la poursuite du traitement était marquée par un meilleur taux de survie à 28 jours (5% vs. 28% p=0,01). Dans notre travail, nous n'avons pas mesuré le taux d'IL-6. En effet, le dosage de marqueurs tels que l'IL-6 n'est pas réalisé en pratique clinique au CHU de Rouen, mais demeure actuellement l'apanage des laboratoires de recherche spécialisée.

## **5) Localisations de l'infection**

Hormis les études ciblant les pneumopathies, peu de séries dans la littérature ont été effectuées de manière exclusive sur des sièges particuliers d'infection.

Parmi les études sélectionnées, 14 concernaient le rôle des statines au cours des pneumopathies. Ainsi, trois recherchaient un facteur préventif dans la survenue des pneumopathies et des complications et/ou décès des pneumopathies sous statines (57, 69, 79) ; 11 séries s'intéressaient uniquement à la mortalité et aux complications (9-11, 15, 70, 73, 74, 76-78, 80). La plupart des travaux ne s'appliquait qu'aux pneumopathies communautaires (11, 15, 73, 90). Une action préventive des statines sur la survenue de pneumopathie était mise en évidence ; seulement le nombre de patients traités pour éviter une infection était élevé (2089 [IC 95% 1285-6686]) n'en faisant pas un recours satisfaisant *a priori* pour les patients jugés à risque de pneumopathie (91). Dans notre travail, leur effet préventif est suggéré par le nombre moins important de pneumopathies chez les patients traités par statines (p=0,02). Par ailleurs, Nielsen et al (57) ont montré dans leur étude une réduction de la mortalité de 27% des pneumopathies chez les patients sous statines [OR

0,73 IC 95% : 0,67-0,79], l'effet préventif de ces agents était cependant moins marqué [OR 0,97, IC 95% : 0,91-1,02].

En outre, Steiner et al (92) ont testé in vivo l'effet anti-inflammatoire de la simvastatine chez des volontaires sains ; les sujets ont reçu 80 mg de simvastatine ou un placebo pendant 4 jours avant l'administration de 20 UI/kg de LPS. Les taux de facteurs de l'inflammation comme la CRP ont été significativement diminués dans le groupe ayant reçu la simvastatine. Ces observations ont été corroborées par Shyamsundar et al (93) qui ont apprécié l'action de la simvastatine chez des sujets sains en analysant plus spécifiquement le retentissement au niveau pulmonaire par lavage broncho-alvéolaire. Ces investigateurs ont constaté que les marqueurs de l'inflammation apparaissaient diminués aussi au niveau du parenchyme (TNF  $\alpha$ , CRP et métalloprotéase matricielle).

Sur le plan cutané, Fogerty et al (94) ont observé, lors de l'utilisation préalable de statine chez des patients ayant subi une brûlure, une diminution de 83% de la mortalité ( $p=0,004$ ) et une réduction de 50% de la survenue d'infections mais non significative ( $p=0,155$ ). Dans notre étude, à propos des infections cutanées, le nombre de décès n'était pas différent entre le groupe traité par et le groupe non traité par statines ; cependant, une tendance à une protection du traitement par statines vis-à-vis des complications apparaissait ( $p=0,07$ ) qu'elles soient infectieuses (abcès, sepsis) ou non (insuffisance rénale aiguë, hématome). Cependant, il faut préciser que les circonstances de survenue des infections et les potentielles complications ne sont pas comparables entre notre travail et l'étude de Fogerty et al (94), qui concernait exclusivement des brûlures. En effet, les mécanismes lésionnels étaient différents.

Sur le plan urinaire, Pouwels et al (95) se sont intéressés à l'efficacité de la pravastatine sur les infections urinaires à répétition. Ils ont observé une diminution de prescription de 57% [IC 95% 0,21–0,88] d'une antibiothérapie au cours du suivi étendu sur 2 ans, sans impact sur la première prescription d'antibiothérapie. Le design de cette étude

diffère de celui de notre travail et ne permet pas de comparer les résultats. Toutefois, les auteurs évoquent un éventuel mécanisme physiopathologique : l'invasion bactérienne dans l'épithélium de la vessie implique Rac1, une Rho GTPase (96). L'invasion bactérienne pourrait être inhibée par les statines étant donné que ces molécules peuvent réduire la quantité de Rac1 (97). Ces données ne semblent pas être confortées par les résultats de notre travail. En effet, il apparaît une fréquence plus importante de ces infections chez les patients traités ( $p=0,04$ ). Nous n'avons pas observé de caractère protecteur vis à vis de la progression de l'infection (septicémies, abcès, pyélite) ni par rapport à la survenue de complications non infectieuses (insuffisance rénale aiguë, acidocétose alcoolique, déséquilibre de diabète, surdosage en AVK).

Concernant les infections digestives, les données de la littérature permettent d'identifier quelques études abordant l'effet des statines. Nseir et al (98) ont mis en évidence une réduction de la sévérité des gastrites chez les patients traités au long cours par les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (OR : 1,64 [IC 95% 0,71–1,77]  $p=0,05$ ). Leur rôle serait essentiellement en rapport avec une diminution de l'intensité de la réaction inflammatoire au niveau de la paroi gastrique ; en effet, une baisse concomitante des taux de CRP était observée. Le rôle bactériostatique/bactéricide des statines vis à vis d'*Helicobacter pylori* demeure aujourd'hui discuté, même si Nseir et al (99) dans une étude randomisée contre placebo ont mis en évidence un effet synergique des statines avec le traitement habituel pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* (86% vs. 69% ;  $p=0,04$ ). Par ailleurs, d'autres séries comme celle de Park et al (100) ont montré que le traitement préalable des patients par statines permettait une meilleure réponse au traitement antibiotique lors de diarrhées à *Clostridium difficile* (OR : 1,449 [IC 95% : 1,015-2,07],  $p=0,041$ ) ; néanmoins, le délai avant disparition des symptômes n'était pas modifié. Au cours de notre étude, nous n'avons été amenés à prendre en charge que des diverticulites ( $n=5$ ), leur faible effectif explique un manque de puissance les concernant. Les infections digestives et osseuses ont plus

probablement été prises en charge en milieu chirurgical au centre hospitalo-universitaire de Rouen.

Les séries centrées sur les sepsis, montraient une diversité plus importante (origines pulmonaire, urinaire, cutanée, digestive, osseuse, cérébrale (89). Plusieurs d'entre elles révélaient une répartition similaire à celle de notre étude (12, 89). Kruger et al (14) ont décrit 47% d'infections pulmonaires, 26% d'infections urinaires, 8% d'infections des tissus mous, 14% d'infections digestives, 5% d'infections du système nerveux central, 12,5% d'infections sur plaie et 9,5% d'autres infections non spécifiées ; un même patient pouvait présenter deux infections différentes. Avec une prédominance d'infections urinaires (27%) et surtout d'infections à point de départ indéterminé (27,8%), Liappis et al (8) ont mis en évidence une prédominance de pneumopathies chez les patients non traités et une plus grande fréquence des infections cutanées parmi les patients traités par statines. Dans notre étude, les proportions des différentes infections étaient les suivantes : pneumopathies (58,8%), infections urinaires (23,6%), septicémie (11,4%), infections cutanées (14,7%) et infections digestives (1,2%) ; un même patient pouvait aussi présenter deux localisations infectieuses différentes. En particulier, Leung et al (64) ont mis en évidence une répartition du type de similaire à celle de notre travail avec, de manière intéressante, une survenue moins fréquente des pneumopathies dans le groupe traité ( $p < 0,001$ ) et une survenue plus fréquente d'infections du tractus urinaires chez les patients traités ( $p < 0,001$ ). Cette observation a aussi été faite dans notre série : pour les pneumopathies ( $p = 0,02$ ) et les infections urinaires ( $p = 0,04$ ).

## **6) Gravité initiale des infections**

De multiples scores de gravité sont disponibles pour évaluer la sévérité du tableau clinique présenté par les patients.

Au cours des séries qui ciblaient la survenue de pneumopathie chez les patients exposés ou non à un traitement par statines, le score spécifique le plus utilisé était le Pneumopathy Severity Index (PSI) ou score de Fine (101). Par contraste, nous avons choisi le CURB 65. Ces scores ont été précédemment comparés (102) et bien que le PSI semble mieux discriminer la mortalité à court terme au cours des pneumopathies, il est plus complexe que le CURB 65 dans sa réalisation et nécessite la réalisation de gaz du sang artériel. Dans leur série, Yende et al (78) utilisaient le PSI avec un score supérieur à IV (valeur médiane 104,5 vs. 106,5) sans différence entre les groupes. En comparaison, nos patients avaient une pneumopathie initialement moins sévère dans le groupe traité par statine (valeur médiane du score CURB 65 = 1) et il n'existait pas de différence de sévérité en fonction du traitement. Il est possible que ces résultats soient dus à un manque de puissance de notre travail, lié à la moindre gravité du sepsis chez nos patients.

Lors des séries concernant les infections systémiques et les sepsis sévères, les scores les plus utilisés étaient le score APACHE II ou APACHE III et le Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Seuls, Mekontso-Dessap et al (12) ont utilisé le score IGS II. Dans l'ensemble, les scores n'étaient pas significativement différents entre les groupes traités et non traités. Par exemple, les valeurs pour le score APACHE II variaient entre 10,8 (59) et 39,5 (66). Il n'existait pas de différence entre groupe traité et non traité pour Yende et al (78) (score APACHE III 42,8 vs. 42). Le score relevé dans notre étude était de 11 dans les deux groupes. Ce résultat confirme les données publiées et montre que les patients admis dans notre service de Médecine interne étaient moins sévères que les patients admis pour sepsis dans les séries précédentes. Néanmoins, nous avons trouvé une différence significative concernant les scores de Glasgow et de Charlson en faveur du groupe des patients sous statines ; ces résultats confortent l'effet bénéfique des statines chez les patients ayant une infection.

## 7) Evolution et mortalité des patients

Le critère de jugement principal des études publiées était la mortalité des patients lors de la survenue d'un processus infectieux systémique en comparant un groupe de sujets traités par statines et ceux ne bénéficiant pas de ce traitement. Certaines séries comprenaient des critères composites (15), comme la survenue du décès et la nécessité d'un recours à une réanimation chez les patients. Le critère secondaire, quand il était mentionné, était la durée de séjour hospitalier ou en unité de soins intensifs.

Ainsi, pour la mortalité, deux tiers des études publiées suggèrent un effet protecteur des statines au cours des infections pulmonaires (9-11, 57, 70, 74, 77, 79, 80). En effet, Chalmers et al (9) ont décrit une réduction de la mortalité de 54% [IC 95% : 0,25-0,85] dans leur travail prospectif, alors que Yende et al (78) n'ont pas mis en évidence de caractère protecteur du traitement (OR : 0,90 [IC : 0,63-1,29]). Dans notre analyse, l'odds ratio était de 0,59 [IC 95% : 0,40-0,90], ce qui corrobore les données des précédentes séries. Le plus grand nombre d'études s'intéressant à l'efficacité des statines a été effectué chez des sujets présentant des infections pulmonaires avec des résultats encourageants. Des mécanismes dans la réduction de la mortalité par pneumopathie sous statines ont été évoqués. Chez l'humain, seule une étude a été pratiquée chez des sujets sains qui recevaient une injection de lipopolysaccharides ; une différence significative a été signalée chez les patients ayant reçu de manière préventive de la Simvastatine, qui a entraîné une diminution de l'inflammation comme en témoigne la réduction du nombre de polynucléaires neutrophiles intra-alvéolaires et de la concentration de TNF  $\alpha$ , CRP et métalloprotéase matricielle (93).

Concernant les infections urinaires, l'analyse de la littérature ne nous a pas permis de retrouver des résultats consacrés à la morbi-mortalité des patients sous statines par rapport à ceux n'en prenant pas.

Dans la série de Motzkus-Feagans et al (103), les patients porteurs de cirrhose sous statines décédaient moins d'infections que ceux n'en recevant pas (OR 0,67 ; [IC 95%=0,47-0,95]). De plus, Park et al (100), chez 949 patients ayant une infection à *Clostridium difficile*, ont révélé une meilleure réponse au traitement par métronidazole dans le groupe traité par statines (OR : 1,45 ; [IC 95%=1,02-2.07]) ; de même, la proportion de rechutes de l'infection par *Clostridium difficile* était moins importante dans le groupe sous statines (3% vs. 7,3% ; RR=0,39, [IC 95% 0,17-0,93] ; p=0,033).

Lors des bactériémies, des résultats évocateurs d'une efficacité des statines ont été mentionnés dans près de la moitié des études sélectionnées (8, 60, 67, 68, 71). Une réduction de 42% de la mortalité avait été décrite dans une étude rétrospective par Kruger et al (71). Cependant, dans leur étude prospective, O'Neal et al (58), de même que Thomsen et al (74) n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du traitement. Dans notre travail, la mortalité était superposable entre les deux groupes malgré une tendance (p = 0,13) à une meilleure survie à 30 jours et à 90 jours parmi les patients traités par statines.

Enfin, près de deux tiers des séries ont évoqué une réduction de la mortalité au cours des sepsis sévères sous statines (14, 62, 63). Une diminution de 58% de la mortalité intra-hospitalière [IC 95% : 0,21-0,84] a été décrite par Dobesh et al (63). Une réduction similaire (57%) a été relevée par Almog et al (59), mais le résultat n'était pas significatif. Notre étude ne permet pas de comparaison avec ce type de séries car nous n'avons en effet pas de patient hospitalisé pour un sepsis sévère (choc septique...).

A propos de la durée d'hospitalisation, aucune différence significative n'a été mise en évidence au cours de différentes études (10, 64). Kruger et al (14) n'ont pas observé de modification de la durée d'hospitalisation (p=0,48). Dans notre travail, la durée de séjour hospitalier n'a pas été réduite chez les patients traités par statines par rapport à ceux non traités (p=0,66).

Cependant, les études ont des designs très différents, avec une non-homogénéité de la période d'exposition préalable aux statines (extrêmes : 0 jour (60) -125 j (74)). Lors des sepsis peu sévères, il semble que la régulation de la réponse inflammatoire soit moins importante. Par ailleurs, étant donné la diversité des germes considérés, il est probable que l'efficacité antibactérienne des statines varie. Nous avons dans notre étude tenté de distinguer l'efficacité au cours des différents types d'infection, avec des résultats significatifs seulement au cours des pneumopathies. Cependant, nous avons observé qu'il existe peu d'étude spécifique aux atteintes urinaires, cutanées et digestives. De même au cours des études portant sur les bactériémies, le calcul de l'odds ratio concernant la mortalité ne distingue pas les différents types d'infections.

Dans certaines études, les circonstances de décès imputables au sepsis (59) ont été distinguées de la mortalité toute cause confondue (8, 15, 61). Individualiser les causes de décès permet de déterminer les mécanismes par lesquels les statines pourraient influencer sur l'évolution des infections systémiques. En effet, la survenue de décès imputables à des événements cardiovasculaires a été décrite au cours des syndromes infectieux notamment pulmonaires (91). Smeeth et al (104) ont montré que les infections pulmonaires et urinaires entraînaient une augmentation transitoire du risque d'accidents cardiovasculaires. Ce sur-risque ne redevient pas normal avant un délai d'au moins 3 mois. Les mécanismes en cause ont été discutés par Merx (105). Le mode d'action précis par lequel, l'infection pourrait induire une majoration du nombre d'événement cardiovasculaire est incertain. Il est probablement en rapport avec la dysfonction endothéliale induite par l'inflammation (106), ainsi qu'avec l'activation de la cascade de la coagulation. Dans l'étude de Mortensen (91), près de 50% des décès était en rapport avec la pneumopathie et près d'un quart des décès chez les patients décédés dans les 30 jours après hospitalisation étaient liés à une cause cardiovasculaire. Il est ainsi probable que certains décès aient pu être évités chez les patients traités par statines par réduction des accidents cardiovasculaires au décours. De même, dans notre étude les événements cardiovasculaires étaient fréquemment

responsables du décès des patients (AVC : n=4, infarctus du myocarde/arrêt cardiaque : n=4 ou décompensation cardiaque : n=3).

## **IV. CONCLUSION**

En définitive, notre travail souligne que le traitement au long cours par statines pourrait permettre de diminuer la fréquence de survenue des pneumopathies mais également leur morbi-mortalité avec réduction des complications et des décès à un mois chez des patients polyopathologiques hospitalisés dans un service de Médecine interne. Aucune différence n'a été mise en évidence pour les autres types d'infections (urinaires, cutanées, digestives) probablement en rapport avec un manque de puissance. Nos résultats corroborent les données d'études précédentes qui concernaient des sous-groupes plus homogènes de patients porteurs surtout d'affections cardio-vasculaires ou diabétiques. Cependant, d'autres études sont nécessaires, et tout particulièrement des essais randomisés contre placebo, pour affirmer le rôle anti-infectieux des statines et notamment au cours des pneumopathies.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ammouche M. Statines et génériques pourquoi le compte n'y est pas. Egora [En ligne] 2013 Mai [30/05/2013].
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
3. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Evaluation des technologies de santé – Analyse médico-économique. Paris : HAS ; 2010
4. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31(10):2442-9.
5. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(2):247-51.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50.
7. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(3):1043-6.
8. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1352-7.
9. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121(11):1002-7.e1.
10. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011;342:d1642.
11. Rothberg MB, Bigelow C, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between statins given in hospital and mortality in pneumonia patients. *J Gen Intern Med* 2012;27(3):280-6.

12. Mekontso Dessap A, Ouanes I, Rana N, Borghi B, Bazin C, Katsahian S, et al. Effects of discontinuing or continuing ongoing statin therapy in severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2011;15(4):R171.
13. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, Hawkey P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012;16(6):R231.
14. Kruger P, Bailey M, Bellomo R, Cooper DJ, Harward M, Higgins A, et al. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):743-50.
15. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006;333(7576):999.
16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
18. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270(24):2957-63.
19. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
20. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.

21. Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Donini LM, Stange I, Volkert D, et al. Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(11):2124-8.
22. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7(5):358-68.
23. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(11):1712-9.
24. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(8):1327-32.
25. Pruefer D, Makowski J, Schnell M, Buerke U, Dahm M, Oelert H, et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 2002;106(16):2104-10.
26. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. 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* 1997;30(5):1212-7.
27. Wang HR, Li JJ, Huang CX, Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor-alpha and activation of nuclear factor-kappaB in human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 2005;353(1-2):53-60.
28. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Muller A, Kreuzer J, Maass M, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000;101(15):1760-3.
29. Matsumoto M, Einhaus D, Gold ES, Aderem A. Simvastatin augments lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses in macrophages by differential regulation of the c-Fos and c-Jun transcription factors. *J Immunol* 2004;172(12):7377-84.

30. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.
31. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123(6):2043-9.
32. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(16):1676-81.
33. Marz W, Winkler K, Nauck M, Bohm BO, Winkelmann BR. Effects of statins on C-reactive protein and interleukin-6 (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol* 2003;92(3):305-8.
34. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):1231-6.
35. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003;7(5):359-73.
36. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1781-5.
37. McGown CC, Brookes ZL. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 2007;98(2):163-75.
38. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075-9.
39. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(4):401-4.

40. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):556-62.
41. Shi J, Wang J, Zheng H, Ling W, Joseph J, Li D, et al. 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* 2003;14(6):575-85.
42. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
43. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2008;358(7):716-27.
44. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Han SH, Kim HS, Choi IS, et al. Comparative effects of statin and fibrate on nitric oxide bioactivity and matrix metalloproteinase in hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2004;97(2):239-44.
45. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):362-4.
46. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-Azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;11:13.
47. Matzneller P, Manafi M, Zeitlinger M. Antimicrobial effect of statins: organic solvents might falsify microbiological testing results. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(11):666-71.
48. Wu BQ, Luo JM, Wang YH, Shi YF, Liu H, Ba JH, et al. Inhibitory effects of simvastatin on staphylococcus aureus lipoteichoic acid-induced inflammation in human alveolar macrophages. *Clin Exp Med* 2013 Mar 3 [Epub ahead of print].
49. Forrest GN, Kopack AM, Perencevich EN. Statins in candidemia: clinical outcomes from a matched cohort study. *BMC Infect Dis* 2010;10:152.

50. Welch ML, Liappis AP, Kan VL. Candidemia outcomes not improved with statin use. *Med Mycol* 2013;51(2):219-22.
51. Zhu Q, Li N, Han Q, Zhang P, Yang C, Zeng X, et al. Statin therapy improves response to interferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Antiviral Res* 2013;98(3):373-9.
52. Gastaminza P, Cheng G, Wieland S, Zhong J, Liao W, Chisari FV. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. *J Virol* 2008;82(5):2120-9.
53. Beffa DC, Fischman AJ, Fagan SP, Hamrahi VF, Paul KW, Kaneki M, et al. Simvastatin treatment improves survival in a murine model of burn sepsis: Role of interleukin 6. *Burns* 2011;37(2):222-6.
54. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 2006;69(9):1535-42.
55. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Luttkien R, Schrader J, Hanrath P, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004;109(21):2560-5.
56. Yao HW, Mao LG, Zhu JP. Protective effects of pravastatin in murine lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(9):793-7.
57. Nielsen AG, Nielsen RB, Riis AH, Johnsen SP, Sorensen HT, Thomsen RW. The impact of statin use on pneumonia risk and outcome: a combined population-based case-control and cohort study. *Crit Care* 2012;16(4):R122.
58. O'Neal HR, Jr., Koyama T, Koehler EA, Siew E, Curtis BR, Fremont RD, et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011;39(6):1343-50.
59. Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35(2):372-8.

60. Donnino MW, Cocchi MN, Howell M, Clardy P, Talmor D, Cataldo L, et al. Statin therapy is associated with decreased mortality in patients with infection. *Acad Emerg Med* 2009;16(3):230-4.
61. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, Pedersen L, Sorensen HT, Schonheyder HC, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34(4):1080-6.
62. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Muller-Werdan U, Werdan K, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1248-51.
63. Dobesh PP, Klepser DG, McGuire TR, Morgan CW, Olsen KM. Reduction in mortality associated with statin therapy in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):621-30.
64. Leung S, Pokharel R, Gong MN. Statins and outcomes in patients with bloodstream infection: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012;40(4):1064-71.
65. Yang KC, Chien JY, Tseng WK, Hsueh PR, Yu CJ, Wu CC. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *Am J Emerg Med* 2007;25(5):494-501.
66. Fernandez R, De Pedro VJ, Artigas A. Statin therapy prior to ICU admission: protection against infection or a severity marker? *Intensive Care Med* 2006;32(1):160-4.
67. Hsu J, Andes DR, Knasinski V, Pirsch J, Safdar N. Statins are associated with improved outcomes of bloodstream infection in solid-organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(11):1343-51.
68. Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh JA, Anzueto A, Cornell JE, et al. Impact of previous statin and angiotensin II receptor blocker use on mortality in patients hospitalized with sepsis. *Pharmacotherapy* 2007;27(12):1619-26.

69. Myles PR, Hubbard RB, Gibson JE, Pogson Z, Smith CJ, McKeever TM. The impact of statins, ACE inhibitors and gastric acid suppressants on pneumonia mortality in a UK general practice population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(8):697-703.
70. Mortensen EM, Nakashima B, Cornell J, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A, et al. Population-based study of statins, angiotensin II receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes. *Clin Infect Dis* 2012;55(11):1466-73.
71. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32(1):75-9.
72. Martin CP, Talbert RL, Burgess DS, Peters JI. Effectiveness of statins in reducing the rate of severe sepsis: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy* 2007;27(1):20-6.
73. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res* 2005;6:82.
74. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sorensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2081-7.
75. Magulick JP, Frei CR, Ali SK, Mortensen EM, Pugh MJ, Oramasionwu CU, et al. The Effect of Statin Therapy on the Incidence of Infections: A Retrospective Cohort Analysis. *Am J Med Sci* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print].
76. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131(4):1006-12.
77. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31(3):611-7.

78. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, Kong L, Delude RL, Weissfeld LA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med* 2011;39(8):1871-8.
79. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27(3):325-32.
80. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009;10:45.
81. Dublin S, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Larson EB, Jackson LA. Statin use and risk of community acquired pneumonia in older people: population based case-control study. *BMJ* 2009;338:b2137.
82. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al. Previous prescription of beta-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 2012;40(10):2768-72.
83. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13(5):230.
84. Salgado DR, Rocco JR, Silva E, Vincent JL. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach? *Expert Opin Ther Targets* 2010;14(1):11-20.
85. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S608-12.
86. Otto GP, Sossdorf M, Boettel J, Kabisch B, Breuel H, Winning J, et al. Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Platelets* 2013;24(6):480-5.
87. Sanchez MA, Thomas CB, O'Neal HR. Do aspirin and statins prevent severe sepsis? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(3):345-50.

88. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. [Emergent adverse effects of proton pump inhibitors]. *Presse Med* 2013;42(2):e53-62.
89. Kruger PS, Harward ML, Jones MA, Joyce CJ, Kostner KM, Roberts MS, et al. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):774-81.
90. Chalmers JD, Short PM, Mandal P, Akram AR, Hill AT. Statins in community acquired pneumonia: Evidence from experimental and clinical studies. *Respir Med* 2010;104(8):1081-91.
91. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162(9):1059-64.
92. Fogerty MD, Efron D, Morandi A, Guy JS, Abumrad NN, Barbul A. Effect of preinjury statin use on mortality and septic shock in elderly burn patients. *J Trauma* 2010;69(1):99-103.
93. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(12):1107-14.
94. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Zorn G, Kaun C, et al. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111(14):1841-6.
95. Pouwels KB, Visser ST, Hak E. Effect of pravastatin and fosinopril on recurrent urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):708-14.
96. Duncan MJ, Li G, Shin JS, Carson JL, Abraham SN. Bacterial penetration of bladder epithelium through lipid rafts. *J Biol Chem* 2004;279(18):18944-51.

97. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003;108(13):1567-74.
98. Nseir W, Khateeb J, Tatour I, Haiek S, Samara M, Assy N. Long-term statin therapy affects the severity of chronic gastritis. *Helicobacter* 2010;15(6):510-5.
99. Nseir W, Diab H, Mahamid M, Abu-Elheja O, Samara M, Abid A, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(3):231-8.
100. Park SW, Choi AR, Lee HJ, Chung H, Park JC, Shin SK, et al. The effects of statins on the clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(6):619-27.
101. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
102. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(4):384-92.
103. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(12):1107-14.
104. Motzkus-Feagans C, Pakyz AL, Ratliff SM, Bajaj JS, Lapane KL. Statin use and infections in Veterans with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(6):611-8.
105. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351(25):2611-8.
106. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation* 2007;116(7):793-802.

107. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80(9a):11i-6i.

# **ANNEXES**

## Annexe 1 : score APACHE II.

Variable physiologique	VALEURS ANORMALES HAUTES					VALEURS ANORMALES BASSES			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPERATURE ( ° C )	> 41°	39 ° - 40.8 °		35.5 ° - 38.9 °	36 ° - 38.4 °	34 ° - 35.8 °	32 ° - 33.9 °	30 ° - 31.9 °	< 29.9 °
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	> 160	130 - 159			70 - 109		50-69		< 49
Fréquence cardiaque	> 180	140 - 178			70 - 109		55-69		< 39
Fréquence respiratoire (ventilation artificielle ou non)	> 50	35 - 49			12 - 24		6 - 9		< 5
OXYGENATION	> 500 .....	350 - 498 .....	200 - 349 .....		< 200 ..... PO, > 70	..... PO, 61 - 70	.....	..... PO, 55-60	..... PO, < 55
pH artériel	> 7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49	-	7.15 - 7.32	7.15 - 7.24	< 7.15
NaTrémie (mmol/l)	> 180	160 - 179	155 - 159	150-154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	< 110
Kaliémie (mmol/l)	> 7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		< 2.5
Créatininémie (mg/100 ml)	> 3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9	0.6 - 1.4			< 0.6		
Hématocrite (%)	> 60		50 - 59.9	48 - 49.9	30 - 45.9		20-29.9		< 20
Leucocytes (total/mm3) (in 1000s)	> 40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1-2.9		< 1
Score de GLASGOW (GCS)									
Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS) Sum of the 12 individual variable points									
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	> 52	41 - 51.9		32 - 40.9	22 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	< 15

## Annexe 2 : Score de Charlson.

Score de Charlson.

Ce score varie de 0 à 30 selon l'importance des co-morbidités décrites selon quatre niveaux. Une pondération selon l'âge est effectuée par l'attribution d'un point supplémentaire par décennie d'âge supérieure à la quatrième.

Nombre de points attribués	Conditions
1point	Infarctus myocardique Insuffisance cardiaque Insuffisance vasculaire périphérique Maladie cérébro-vasculaire Démence Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Maladie ulcéreuse Hépatopathies Diabète
2 points	Hémiplégie Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques Tumeurs de toutes origines
3 points	Hépatopathie modérée à sévère
6 points	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Annexe 3 : IGS II.

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>80	
Fréquence cardiaque				<40							40-69					120-159		>160									
P. artérielle systolique		<70					70-99					100-199		≥200													
Température												<39			≥39												
PaO2/FIO2 (si VA)				<100	100-199																						
Débit urinaire				<0,5					0,5-0,9			≥1,0															
Urée sanguine												<10,0					10,0-29,9				≥30,0						
Leucocytose			<1,0									1,0-19,9			≥20,0												
Kaliémie										<3,0		3,0-4,9			≥5,0												
Natrémie								<125				125-144	≥145														
HCO3 sérique												≥20															
Bilirubine												<68															
Glasgow Coma Score	<6	6-8					9-10	11-13				14-15															
Affection chronique																											
Type d'admission												Chirurgie réglée					Médecine		Chirurgie urgente							SIDA	
Totaux des colonnes																											

## Annexe 4 : CURB 65.

### CURB65

Symptom	Points
Confusion	1
Urea>7mmol/l	1
Respiratory rate>30	1
SBP<90mmHg, DBP<60mmHg	1
Age>=65	1

## Annexe 5 : Score de Glasgow.

### Échelle de Glasgow adulte

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1 - nulle	1 - nulle	1 - nulle
2 - à la douleur	2 - incompréhensible	2 - Extension stéréotypée (rigidité décérébrée)
3 - à la demande	3 - inappropriée	3 - flexion stéréotypée (rigidité de décortication)
4 - spontanée	4 - confuse	4 - évitement
	5 - normale	5 - orientée
		6 - aux ordres

## Annexe 6 : Mini Nutritionnal Assesment.

### Évaluation rapide de l'état nutritionnel

(Mini Nutritional Assesment - MNA - 1998)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Sexe : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_  
 Âge : \_\_\_\_\_ Poids, kg : \_\_\_\_\_ Taille en cm : \_\_\_\_\_ Hauteur du genou, cm : \_\_\_\_\_

MNA (Mini Nutritional Assesment)	
<b>DÉPISTAGE</b>	
<b>A - Le patient présente-t-il une perte d'appétit ?</b> A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie <input type="checkbox"/>	<b>K - Consomme-t-il ?</b> • Une fois par jour au moins des produits laitiers ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? 0,0 = si 0 ou un oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>B - Perte récente de poids (&lt; 3 mois)</b> 0 = perte de poids >3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids <input type="checkbox"/>	<b>L - Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes ?</b> 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/>
<b>C - Motricité</b> 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile <input type="checkbox"/>	<b>M - Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...)</b> 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>D - Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ?</b> 0 = oui 2 = non <input type="checkbox"/>	<b>N - Manière de se nourrir</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté <input type="checkbox"/>
<b>E - Problèmes neuropsychologiques</b> 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique <input type="checkbox"/>	<b>O - Le patient se considère-t-il comme bien nourri ? (problèmes nutritionnels)</b> 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition <input type="checkbox"/>
<b>F - Indice de masse corporelle</b> (IMC = poids/taille <sup>2</sup> , en kg/m <sup>2</sup> ) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23 <input type="checkbox"/>	<b>P - Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?</b> 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b> : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (sous-total max. 14 points) 12 points ou + = normal pas besoin de continuer l'évaluation 11 points ou moins = possibilité de malnutrition. Continuez l'évaluation pour obtenir une appréciation précise	<b>Q - Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 CB < 22 1,0 = CB > 22 <input type="checkbox"/>
<b>ÉVALUATION GLOBALE</b>	
<b>G - Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?</b> 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/>	<b>R - Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 <input type="checkbox"/>
<b>H - Prend plus de 3 médicaments</b> 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/>	<b>Évaluation globale</b> : (max 15 points) : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>I - Escarres ou plaies cutanées ?</b> 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/>	<b>Score de dépistage</b> : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>J - Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?</b> 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas <input type="checkbox"/>	<b>Score total</b> : [max 30 points] : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Appréciation de l'état nutritionnel</b> de 17 à 23,5 points : risque de malnutrition <input type="checkbox"/> moins de 17 points : mauvais état nutritionnel <input type="checkbox"/>	

Source : Letten G, et al. 1991. Eisenstein L (Los Angeles), Velhas B. (Toulouse) congrès American Geriatrics Society, Seattle, 1998.

## RESUME

**Introduction :** Des études, effectuées principalement dans des services de Pneumologie, ont récemment indiqué les effets bénéfiques potentiels du traitement par statines sur le plan de l'incidence et du devenir des patients au cours des pneumopathies, mais également au cours d'autres sepsis. Ces données nous ont incités à réaliser cette étude prospective, dont le but a été d'évaluer l'influence du traitement au long cours par statines sur les caractéristiques cliniques, étiologiques et évolutives sous traitement des infections profondes chez les patients hospitalisés dans un service de Médecine interne.

**Méthodes :** Cette étude prospective a concerné les 415 patients consécutifs hospitalisés pour une infection profonde entre le 1<sup>er</sup> Juillet 2010 et le 30 juin 2012 dans le Département de Médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Rouen. Nous avons ainsi comparé les paramètres anamnestiques (e.g. : antécédents médico-chirurgicaux, comorbidités), cliniques (siège et sévérité de l'infection), biologiques et évolutives (complications, mortalité et causes de décès) sous traitement entre les patients traités par statines et ceux n'en recevant pas.

**Résultats :** A l'admission dans notre service pour infection profonde, 146 patients bénéficiaient d'un traitement par statines (35,2%). Les pneumopathies étaient moins fréquentes dans le groupe de patients traités par statines comparés à ceux n'en recevant pas (50,7% vs. 63,2% ;  $p=0,02$ ). Par ailleurs, les patients recevant des statines présentaient plus souvent des infections urinaires (29,5% vs. 20,4%,  $p=0,04$ ). Les paramètres biologiques associés au traitement par statines étaient un taux moins élevé des valeurs médianes des polynucléaires neutrophiles (9,1G/l vs. 10,96G/l ;  $p=0,003$ ). La gravité des infections étaient moins importante chez les patients sous statines, comme en témoigne la différence entre les deux groupes pour les scores de Glasgow ( $p=0,03$ ) et de Charlson ( $p=0,03$ ). La mortalité au cours de l'hospitalisation était superposable entre les deux groupes malgré une tendance à une meilleure survie à 30 jours ( $p=0,13$ ) et à 90 jours ( $p=0,13$ ) chez les patients traités par statines. Après régression logistique, le seul paramètre retrouvé comme indépendant était le suivant : pneumopathie (OR=0,59 [IC 95% : 0,40-0,90] ;  $p=0,01$ ).

**Conclusion :** Notre travail souligne que le traitement au long cours par statines pourrait permettre de diminuer la fréquence de survenue des pneumopathies mais aussi la morbi-mortalité avec réduction des complications et des décès à un mois chez des patients polyopathologiques hospitalisés dans un service de Médecine interne. Cependant, nos résultats encourageants nécessitent d'être confirmés par des essais randomisés contre placebo.

**Mots clés :** statines – infection profonde – pneumopathie – infection urinaire – complications - mortalité

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*(Ordre français des médecins, 1996)*

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."