

# Quel est le rôle des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase dans la prévention et sur l'apparition du délirium pour les patients hospitalisés aux soins intensifs?

Christine Hamel<sup>1-4</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Clinicienne associée, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 21 février 2017; Accepté après révision le 12 juillet 2017

## Exposé de la question

Le délirium se définit comme un désordre de l'attention, de l'orientation et de la cognition, qui se développe sur une courte période et se caractérise par une évolution fluctuante<sup>1</sup>. L'incidence de délirium aux soins intensifs (SI) est très élevée et peut atteindre jusqu'à 82 %<sup>2-5</sup>. Les conséquences du délirium sont nombreuses et entraînent une prolongation du séjour hospitalier et à l'unité de SI, une augmentation des coûts en santé, une augmentation des complications liées à l'hospitalisation (infections nosocomiales, augmentation de la durée de la ventilation mécanique) ainsi qu'une augmentation du risque de réadmission<sup>6-8</sup>. Le délirium pourrait par ailleurs entraîner une augmentation du risque de mortalité à court et à long terme<sup>6-8</sup>. Finalement, plusieurs auteurs rapportent des déficits cognitifs résiduels entravant le fonctionnement normal, qui peuvent perdurer plusieurs mois après la survenue du délirium<sup>4,7-9</sup>. Bien que des études démontrent l'efficacité de l'approche non pharmacologique pour la prévention et le traitement du délirium, il existe actuellement peu de données probantes démontrant l'utilité de mesures pharmacologiques dans ce contexte aux SI<sup>3,10-12</sup>. Des études récentes présentent des résultats contradictoires sur le lien possible entre les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines) et le délirium<sup>2-4,6,13,14</sup>. Les statines permettent-elles de diminuer le risque de délirium pour les patients aux SI ou ont-elles plutôt un effet délétère sur celui-ci?

## Réponse à la question

Bien que plusieurs mécanismes d'action aient été proposés, la pathogenèse exacte du délirium demeure inconnue. Des données récentes semblent indiquer que les statines auraient plusieurs propriétés autres que l'abaissement du cholestérol. Le tableau I présente différentes causes possibles de délirium et les propriétés pléiotropiques des statines pouvant expliquer leurs bénéfices possibles<sup>3,5,12,15</sup>. Les chercheurs s'intéressent particulièrement à la population de patients des SI étant donné que ceux-ci présentent souvent plusieurs causes et marqueurs associés au délirium sur lesquels les statines pourraient avoir des effets bénéfiques.

La première étude publiée concernant le lien entre le délirium et les statines de manière générale a été effectuée auprès de patients âgés subissant une chirurgie élective. Celle-ci démontrait une augmentation du risque de délirium chez les utilisateurs de statines en comparaison des patients n'en recevant pas<sup>6</sup>. Cette étude a par la suite été fortement critiquée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le caractère rétrospectif de l'étude aurait pu créer un biais de confusion si un ou des facteurs confondants inconnus n'ont pas été détectés dans l'analyse multivariée<sup>6</sup>. De plus, l'*International Classification of Diseases (ICD)*, outil utilisé pour l'identification des patients ayant subi un délirium, est un indicateur peu sensible, et le taux de délirium a donc été probablement fortement sous-estimé dans la cohorte générale (1,1 % pour cette étude en comparaison de 15 à 25 % rapporté dans la littérature pour les patients ayant subi une chirurgie élective)<sup>6,16</sup>. Finalement, les patients atteints de maladie vasculaire majeure, soit ceux pouvant bénéficier davantage de l'utilisation des statines, étaient exclus de la cohorte<sup>6,16</sup>.

Par la suite, Morandi et coll. ont mené une étude de cohorte prospective multicentrique<sup>13</sup>. Elle incluait 763 patients admis à une unité de SI médicale ou chirurgicale de deux centres hospitaliers tertiaires aux États-Unis et qui présentaient un choc ou une insuffisance respiratoire aiguë<sup>13</sup>. Les principaux critères d'exclusion étaient une admission récente aux SI (dans les 30 jours précédant l'admission), une démence sévère, l'utilisation de substances psychoactives ou un désordre psychiatrique comme cause d'admission ou un pronostic inférieur à 2 heures<sup>13</sup>. L'exposition aux statines était séparée en deux catégories, soit l'utilisation avant l'hospitalisation et celle durant le séjour aux SI<sup>13</sup>. L'objectif primaire de l'étude était la survenue de délirium évalué deux fois par jour à l'aide de l'échelle *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*, une échelle validée pour les patients intubés aux SI<sup>13</sup>. Une régression multivariée a été effectuée pour apporter des ajustements en fonction de plusieurs facteurs confondants<sup>13</sup>. Les auteurs ont démontré une diminution de la survenue de délirium chez les utilisateurs de statines en comparaison des patients qui n'en recevaient pas<sup>13</sup>. Cette

**Tableau I.** Hypothèses concernant la pathogenèse du délirium et les effets thérapeutiques et pléiotropiques possibles des statines<sup>2,13, 14,15,18,19</sup>

Causes possibles (marqueurs associés)	Effets possibles des statines
Apoptose neuronale	Propriétés antiapoptotiques
Désordres de la coagulation (accidents thromboemboliques)	Effets anticoagulants/antithrombotiques (activité plaquettaire)
Désordres électrolytiques	NA
Désordres métaboliques	NA
Dysfonctions endothéliales	Protection endothéliale (interférence directe dans les interactions leucocytes-endothélium, augmentation de l'expression de la NOS)
Facteurs génétiques	NA
Hypoperfusion cérébrale	NA
Inflammation	Diminution de l'inflammation systémique (diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6), activation directe de l'hème oxygénase, inhibition directe du MHC II)
Neurotransmetteurs	NA
Stress physiologique et oxydatif	Effets antioxydants

Abréviations : IL : interleukine; MHC II : complexe majeur d'histocompatibilité II; NA : non applicable; NOS : nitric oxide synthase; TNF : tumor necrosis factor

association était significativement modifiée par la présence de sepsis<sup>13</sup>. De fait, les auteurs ont observé une diminution de 78 % du risque de délirium chez les patients présentant un sepsis (rapport de risque [RR]:0,22; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,10-0,49), mais pas chez les patients qui n'en étaient pas atteints (RR:0,92; IC 95 %:0,46-1,84)<sup>13</sup>. L'utilisation de statines avant l'hospitalisation n'était pas associée à la survenue de délirium (RR:0,86; IC 95 %:0,44-1,66), tandis qu'une suspension prolongée de ces molécules était associée à un risque plus élevé de le développer ( $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Les critères d'inclusion et d'exclusion stricts sont la principale faiblesse de cette étude. De fait, bien que 5256 patients aient été évalués, seuls 763 ont été inclus dans l'étude, ce qui limite la validité externe de l'étude. La population étudiée diffère donc grandement de celle observée en pratique clinique. Par ailleurs, il est possible qu'un biais de classification ait eu lieu, étant donné que les auteurs n'ont pas évalué l'observance des patients pendant la période précédant l'hospitalisation. Finalement, il n'est pas possible d'éliminer complètement le biais de confusion inhérent au protocole de recherche de l'étude même si les auteurs ont effectué une régression multivariée.

Page et coll. ont également conduit une étude de cohorte prospective dans un seul hôpital du Royaume-Uni, auprès de tous les patients admis dans des unités de SI médicales ou chirurgicales<sup>14</sup>. Les patients étaient séparés en deux groupes : ceux n'utilisant pas de statines aux SI et ceux ayant reçu leur dose quotidienne le jour de l'évaluation<sup>14</sup>. L'objectif primaire de l'étude était la présence de délirium, déterminée à l'aide de l'échelle CAM-ICU<sup>14</sup>. Une analyse par appariement de coefficients de propension a été effectuée pour apporter des ajustements en fonction de plusieurs variables cliniques et démographiques potentiellement confondantes<sup>14</sup>. Au total, 470 patients ont participé à l'étude<sup>14</sup>. Les auteurs ont démontré une augmentation de la proportion de patients exempts de délirium lors de la prise d'une statine la soirée précédant l'évaluation (RR:2,28; IC 95 %:1,01-5,13,  $p < 0,05$ )<sup>14</sup>. Cependant, ces résultats devenaient non statistiquement significatifs lorsque la protéine C réactive (CRP) était prise en compte (RR:1,56; IC 95 %:0,64-3,79,  $p = 0,32$ ), ce qui pourrait indiquer un lien entre délirium et inflammation<sup>14</sup>. Puisque cette étude n'avait défini aucun critère d'exclusion,

la population pouvait ressembler davantage à celle retrouvée dans la pratique clinique que celle de l'étude de Morandi et coll. Par contre, l'inclusion de tous les types de patients amène une hétérogénéité importante de la population. Il est donc difficile de déterminer les patients bénéficiant le plus d'une thérapie avec une statine. De plus, une limite majeure de l'étude provient du fait qu'elle a été menée dans un seul centre hospitalier. Par ailleurs, l'exposition aux statines pouvait être un facteur confondant, car les patients les plus malades étaient ceux qui étaient incapables de prendre ces molécules. Finalement, à l'instar de l'étude de Morandi et coll., la nature du protocole de recherche de l'étude ne permet pas d'éliminer complètement le risque de biais de confusion.

Needham et coll. ont quant à eux évalué les effets de la rosuvastatine comparativement à un placebo en ce qui a trait au développement de délirium aux SI<sup>4</sup>. L'analyse a été effectuée à partir des résultats de l'étude SAILS, une étude à répartition aléatoire qui évaluait à l'origine l'effet de la rosuvastatine sur la mortalité et les jours sans ventilateur des patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë secondaire à un sepsis<sup>4</sup>. Les patients du groupe traitement recevaient la rosuvastatine à une dose de charge de 40 mg puis 20 mg une fois par jour<sup>4</sup>. La rosuvastatine ou le placebo étaient administrés jusqu'à trois jours après le congé des SI, mais jusqu'à un maximum de 28 jours<sup>4</sup>. La présence de délirium était évaluée à l'aide de l'échelle CAM-ICU<sup>4</sup>. Cette étude comptait 272 patients, mais n'a pas permis de démontrer de différence statistiquement significative entre les deux groupes de la proportion moyenne de jours de délirium (RR:1,14; IC 95 %:0,92-1,14,  $p = 0,22$ )<sup>4</sup>. Au cours de cette étude, les auteurs ont également évalué les troubles cognitifs persistant à long terme à la suite d'un délirium, mais n'ont encore une fois pu démontrer aucun avantage de la rosuvastatine à cet égard (troubles cognitifs persistant à six mois (RR:0,93; IC 95 %:0,39-2,22;  $p = 0,87$ ) et 12 mois (RR:1,10; IC 95 %:0,50-2,60;  $p = 0,82$ )<sup>4</sup>. Les principales forces de cette étude sont le type de protocole de recherche ainsi que le fait que l'étude portait sur une seule molécule et sur une population bien définie. Par contre, l'étude de Needham et coll. ne possédait pas la puissance suffisante pour détecter la supériorité de la rosuvastatine.

Une seule méta-analyse a évalué le lien entre les statines et le délirium<sup>2</sup>. Celle-ci n'a pas permis de démontrer d'avantages des statines pour la prévention du délirium après une chirurgie cardiaque ou aux soins intensifs (RR:1,05; IC 95 %:0,85-1,29,  $p = 0,56$ )<sup>2</sup>. Il faut noter qu'une diminution du risque de délirium n'a pu être mise en évidence lorsque les patients ayant subi une chirurgie cardiaque étaient analysés séparément de ceux aux SI (RR:1,03; IC 95 %:0,68-1,56,  $p = 0,89$ )<sup>2</sup>. Malheureusement, les auteurs n'ont pas évalué séparément les patients aux SI, mais on peut supposer que les résultats n'auraient pas non plus été significatifs. Une des principales limites de cette méta-analyse tient au faible nombre d'études qui étaient de qualité suffisante pour être prises en compte, soit six sur 57. De plus, les populations étudiées différaient grandement d'une étude à l'autre, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions spécifiques pour la population de patients hospitalisés aux SI.

Diverses raisons ont été invoquées pour expliquer la disparité des résultats observés : l'hétérogénéité des populations étudiées, des molécules et des doses utilisées, les différences concernant les moments d'arrêt et de reprise des statines après l'opération, la complexité de la pathogenèse du délirium, la difficulté de bien définir et d'identifier cette pathologie, ainsi que les différents outils utilisés pour le diagnostic et le suivi<sup>2,17</sup>.

Bien que les résultats obtenus dans les différentes études soient contradictoires, la majorité de celles-ci n'ont pas démontré d'effet délétère des statines sur le délirium aux soins intensifs. Il est important de noter que plusieurs études récentes ont démontré des avantages cliniques des statines pour les patients hospitalisés aux soins intensifs, particulièrement pour les patients atteints d'infections graves ou de sepsis. Ainsi, une étude de cohorte menée par Al Harbi et coll. a démontré que la simvastatine avait diminué la mortalité à l'hôpital des patients aux soins intensifs (RR:0,37;

IC 95 %:0,17-0,81,  $p = 0,01$ )<sup>18</sup>. Par ailleurs, la méta-analyse de Janta et coll. a également démontré une diminution de la mortalité à l'hôpital (RR:0,38; IC 95 %:0,13-0,64) de patients atteints d'infections graves ou de sepsis sous l'effet de statines<sup>19</sup>.

## Conclusion

Le délirium est une pathologie multifactorielle complexe. Peu de traitements pharmacologiques se sont montrés efficaces jusqu'à maintenant pour le prévenir ou le traiter<sup>10,11</sup>. Les données probantes actuelles n'appuient pas l'instauration d'un traitement à base de statine pour les patients hospitalisés aux soins intensifs qui n'en utilisaient pas auparavant pour prévenir ou traiter le délirium<sup>10,11</sup>. Étant donné les avantages possibles des statines sur plusieurs variables, certains auteurs considèrent qu'il est raisonnable de poursuivre l'administration de statines aux patients admis aux soins intensifs quand la voie entérale est possible et qu'il n'y a pas de contre-indication<sup>16,18,19</sup>. Des études à répartition aléatoire sont présentement en cours pour évaluer de manière plus rigoureuse l'effet des statines pour la prévention et le traitement du délirium aux soins intensifs<sup>3</sup>.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflit d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5e éd. Washington: American Psychiatric Association;2013. 1200 p.
- Vallabhajosyula S, Kanmanthareddy A, Erwin PJ, Esterbrooks DJ, Morrow LE. Role of statins in delirium prevention in critical ill and cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;37:189-96.
- Casarin A, McAuley DF, Alce TM, Zhao X, Ely EW, Jackson JC et coll. Evaluating early administration of the hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill ventilated patients (MoDUS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:218.
- Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, Hough CL, Wozniak AW, Jackson JC et coll. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:203-12.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
- Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ* 2008;179:645-52.
- Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A et coll. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.
- Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M et coll. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1439-48.
- Morandi A, Hughes CG, Girard TD, McAuley DF, Ely EW, Pandharipande PP. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *CHEST* 2011;140:580-5.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF. Clinical practice guidelines for management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
- Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW et coll. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: a systematic review. *J Crit Care* 2015;799-807.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Approche adaptée à la personne âgée- cadre de référence. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-830-03.pdf> (site visité le 5 juillet 2017).
- Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE et coll. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1899-1909.
- Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T et coll. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Resp Crit Care Med* 2014;189:666-73.
- Hughes CG, Morandi A, Girard TD, Riedel B, Thompson JL, Shintani AK et coll. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology* 2013;118:631-9.
- Marcantonio A. Statins and postoperative delirium. *CMAJ* 2008;179:626-8.
- Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH et coll. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care* 2015;19:157.
- Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *Clin Pharmacol* 2011;11:12.
- Janda S, Young A, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010;25:656.e7-22.