

STATINES ET ANESTHÉSIE : DILEMME OU ÉVIDENCE ?

Faut-il arrêter ou poursuivre le traitement par statines avant une intervention chirurgicale ?

G. PICHON (1), E. DEFLANDRE (1, 2), O. OPSOMER (1), L. PICHON (3), J. JAUCOT (4)

RESUME : Par leur action sur le lipidogramme, les statines occupent une place prépondérante dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. De plus, elles exercent de nombreux autres effets revêtant une importance de plus en plus marquée au cours de la période périopératoire. Toutefois, ces avantages cliniques s'exercent au détriment de complications, rares, mais potentiellement vitales. Même s'il existe un faisceau d'arguments suggérant que les statines doivent être poursuivies en périopératoire, l'absence d'étude randomisée sur le sujet ne permet pas d'établir, à l'heure actuelle, des conclusions incontournables. Dans cet article, nous décrirons les avantages et les inconvénients de l'utilisation périopératoire des statines et tenterons de cerner les indications pertinentes de celles-ci chez les patients chirurgicaux.

MOTS-CLÉS : *Statines - Anesthésie - Complications périopératoires - Inflammation - Rhabdomyolyse*

INTRODUCTION

Les effets bénéfiques des statines sur le lipidogramme ne sont plus à démontrer. Aujourd'hui, ces molécules sont largement prescrites dans le monde. Jusqu'il y a peu, les guides de bonne pratique recommandaient une interruption de leur administration avant une intervention chirurgicale. Cet avis visait une réduction du risque de rhabdomyolyse peropératoire. La tendance actuelle est tout autre : non seulement l'arrêt des statines n'est plus préconisé, mais chez certains patients, la mise sous statines est souhaitée avant et après l'intervention chirurgicale.

UTILISATION DES STATINES EN DEHORS DE LA PÉRIODE PÉRIOPÉRATOIRE

PHARMACOLOGIE DES STATINES

La découverte des statines par le japonais Akira Endo en 1976 lui valut le prix Lasker en 2008. Cherchant un nouvel antibiotique, il découvrit la mévastatine à partir de la culture de *Penicillium citrinum*. Les activités antibiotiques de la mévastatine étaient médiocres, par contre, elle montra une action inhibitrice puissante de

STATINS AND ANESTHESIA : DILEMMA OR OBVIOUSNESS?

IS THERE STILL ROOM FOR WITHDRAWAL OF CHRONIC STATIN THERAPY BEFORE SURGERY?

SUMMARY : Due to their action on the low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-Cholesterol), statins efficiently take part in the treatment of coronary artery disease (CAD). Moreover, they exert various effects (called "pleiotropic") independently of their lipid lowering actions. All of these effects interact with inflammation, thrombosis and vasoconstriction during the perioperative period. However, statins may also increase the risk of rhabdomyolysis, a rare but potentially lethal complication. In this article, we will describe the advantages and disadvantages of statin therapy during the perioperative period. Although in the past, withdrawal of statins was recommended before anesthesia, there is now evidence that statins must be continued or even must be introduced before surgery. We will try to identify relevant situations where statins are still under-prescribed before surgery.

KEYWORDS : *Statins - Anesthesia - Perioperative complications - Inflammation - Rhabdomyolysis*

la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl co-enzyme A Reductase (HMG-CoA Reductase). Cette dernière est la coenzyme principale de la synthèse du cholestérol. L'action la plus marquante de ces premières statines fut de réduire le taux plasmatique des Low Density Lipoprotein (LDL-cholestérol ou «mauvais» cholestérol).

Après leur commercialisation, les statines ont, au fil du temps, démontré d'autres effets communément appelés «effets pléiotropiques» (de la racine grecque «pleiôn» signifiant «plus nombreux»). Ceux-ci sont classiquement répartis en effets anti-inflammatoires, vasodilatateurs et anti-thrombogéniques (1, 2). C'est ainsi que les statines présentent des effets de stabilisation de la plaque d'athérome, de réduction de la réponse inflammatoire et du stress oxydatif, ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale (2-5). Les mécanismes d'action des «effets pléiotropiques» ne sont pas tous connus, mais il semble qu'un rôle important soit joué par l'inhibition de l'HMG CoA reductase (comme pour l'effet hypocholestérolémiant). L'inhibition de l'HMG CoA reductase réduirait la production d'acide L-mévalonique, qui lui-même, est un maillon essentiel de la synthèse de nombreux messagers intra- et intercellulaires de l'inflammation (1). Parmi ces messagers, nous retrouvons le gera-

(1) Anesthésiste-Réanimateur, (2) Tabacologue, (4) Chef de Service, Maître de Stage, Clinique Saint-Luc, Bouge.
(3) Etudiante, FUNDP Namur.

nyl-geranyl pyro-phosphate (GGPP) et l'ubiquinone (co-enzyme Q10) (6).

Ces actions participent, au même titre que la réduction du LDL-cholestérol, à la protection cardiovasculaire du patient. Le Tableau I reprend les principales actions des statines (2-6).

INDICATIONS DES STATINES

Le cadre de cet article ne permet pas de s'attarder sur l'étendue des possibilités cliniques qu'offrent les statines. Cependant, il nous semble utile de préciser quelques indications principales.

Parmi l'ensemble des effets des statines, les effets hypocholestérolémiants sont les plus recherchés dans la pratique médicale courante. Les statines sont fréquemment prescrites chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie centrée sur le LDL-cholestérol. En effet, après seulement deux semaines de traitement par statines, on peut observer une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol de 20 à 40% (7).

Cependant, nous venons également de voir que les statines présentent d'autres effets que ceux agissant sur la cholestérolémie. La réduction de l'inflammation, l'effet stabilisateur de la plaque et leur action sur le remodelage vasculaire en font une classe pharmacologique incontournable dans la prévention primaire et secondaire des syndromes coronariens aigus (1, 8). Les mêmes conclusions peuvent être observées pour plusieurs maladies vasculaires telles que les artériopathies périphériques et les atteintes vasculaires du système nerveux central (1, 3).

Les statines agissent également sur la coagulation en réduisant l'expression du facteur tissulaire et en augmentant la fibrinolyse. Les statines présenteraient aussi un effet neuroprotecteur et anti-apoptotique que ce soit dans des pathologies aiguës telles qu'une hémorragie intracérébrale ou dans des pathologies chroniques telles que la maladie d'Alzheimer (9).

Idéalement, tout patient présentant, au moins, une des indications décrites ci-dessus devrait recevoir, au long cours, une statine dans sa médication quotidienne. Toutefois, certains effets secondaires de ces médicaments en limitent l'utilisation généralisée.

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR STATINES

Dans l'ensemble, les statines sont bien tolérées par les patients. Deux effets secondaires peuvent limiter la tolérance au traitement : une

TABLEAU I. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX EFFETS DES STATINES. EXPLICATIONS DANS LE TEXTE (2-6)

Actions sur le lipidogramme

- Diminution des taux sériques de LDL-cholestérol
- Légère augmentation des taux sériques d'HDL-cholestérol

Effets pléiotropiques généraux

- Augmentation de la synthèse de monoxyde d'azote (NO)
- Diminution des taux sériques de C-Reactive-Protein (CRP)
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires
- Augmentation des cytokines anti-inflammatoires
- Diminution de la production d'endothéline-1 (induisant une vasodilatation)
- Effet stabilisateur de la plaque d'athérome
- Diminution de la formation de thrombine
- Diminution de l'activité plaquettaire
- Diminution de l'expression du facteur tissulaire
- Augmentation de la fibrinolyse
- Amélioration de la cicatrisation de l'endothélium abîmé

élévation des transaminases hépatiques et des atteintes musculaires.

L'élévation des transaminases hépatiques se rencontre chez 0,5 à 2 % des patients traités par statines. Cet effet est dose-dépendant. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer une véritable hépatotoxicité des statines. L'élévation des transaminases disparaît presque toujours en cas d'arrêt du traitement ou même lors d'une réduction de la posologie. L'évolution vers une insuffisance hépatique est rarissime. De même, il n'a jamais été prouvé que les statines influencent péjorativement le devenir des patients atteints d'une hépatite B ou C (10).

Les atteintes musculaires liées aux statines pourraient être provoquées par l'inhibition de la synthèse du co-enzyme Q10. Elles peuvent prendre différentes formes. La rhabdomyolyse est la manifestation clinique la plus grave, mais fort heureusement rarissime. A titre d'exemple, une étude a démontré qu'elle se produit chez 0,016% (7/42.323) des patients traités par statines en opposition au 0,012 % (5/41.535) des patients recevant un placebo (3, 11). La cérivastatine présentait un taux d'atteinte musculaire nettement plus élevé, ce qui a provoqué son retrait du marché en 2001. Un rapport conjoint de l'ACC/AHA a défini quatre types d'atteinte musculaire liée à la prise de statines (3, 10) :

- les myopathies induites par les statines constituent une entité clinique qui regroupe l'ensemble des atteintes musculaires associées à la prise de statines;
- les myalgies sont définies comme des plaintes musculaires sans élévation des enzymes musculaires (CK : créatine kinase);

- les myosites représentent les plaintes musculaires avec élévation modérée des enzymes musculaires;

- les rhabdomyolyses sont définies par une élévation des enzymes musculaires de plus de dix fois supérieure à la normale, avec ou sans plainte(s) musculaire(s).

Antons et al. ont établi une liste étoffée, mais non exhaustive, des facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse (12). Parmi ceux-ci, citons, à titre d'exemple, un âge supérieur à 80 ans, une insuffisance rénale ou hépatique, une hypertension artérielle, une hypothyroïdie, une hypertriglycéridémie, une maladie musculaire métabolique préexistante et certains médicaments (ceux interférant avec le cytochrome P-450, la ciclosporine, les antifongiques azolés, les macrolides, les inhibiteurs des protéases HIV, le vérapamil, l'amiodarone, la warfarine, ...). Notons que les chirurgies majeures font également partie de cette longue liste. Ces nombreux facteurs de risque, connus de longue date, représentaient le substrat de l'interruption préopératoire du traitement par statines, fermement recommandée jusqu'il y a peu.

Une analyse des bases de données américaines reprenant 473.343 patients a permis d'identifier trois facteurs de risque principaux de rhabdomyolyse (13) :

- 1) les patients recevant concomitamment une statine et un inhibiteur du cytochrome P-450 3A4 voient leur risque d'atteinte musculaire multiplié par 6;

- 2) les patients hypertendus voient leur risque multiplié par 5;

- 3) les patients diabétiques voient leur risque multiplié par 2,5.

A côté de ces deux effets indésirables principaux, certains auteurs attirent l'attention sur le risque de pneumopathies interstitielles (ILD : Interstitial Lung Disease) chez les patients traités, au long cours, par statines (14). Ces données sont issues de l'analyse des «case-reports» publiés et des rapports de la FDA. Des études prospectives centrées sur le sujet devraient permettre d'établir l'incidence réelle des pneumopathies induites par les statines.

Les statines représentent donc une classe pharmacologique avec de nombreux avantages cliniques et un faible taux de complications. Ces données expliquent qu'elles soient largement prescrites en médecine.

La suite de l'article abordera la place particulière des statines lors de la période périopératoire.

UTILISATION DES STATINES AU COURS DE LA PÉRIODE PÉRIOPÉRATOIRE

DONNÉES PLAIDANT POUR UN ARRÊT PÉRIOPÉRATOIRE DES STATINES

Nous venons de voir les effets secondaires principaux liés au traitement par statines. D'un point de vue théorique, l'anesthésie et l'intervention chirurgicale représentent un facteur de risque supplémentaire de rhabdomyolyse. Essayons d'en expliquer la raison.

Des périodes de bas débit cardiaque peuvent se rencontrer en peropératoire. Leur fréquence est variable suivant le type d'anesthésie utilisée, le type de chirurgie pratiquée et les comorbidités du patient. Ce bas débit peut avoir des conséquences au niveau coronarien ou vasculaire cérébral (nous y reviendrons plus loin), mais également au niveau de la perfusion rénale (ou hépatique) en précipitant une insuffisance rénale (ou hépatique) postopératoire. De plus, l'insuffisance rénale risque d'être majorée par une large utilisation périopératoire des AINS. Enfin, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique représentent des facteurs de risque de rhabdomyolyse.

L'anesthésie et l'antibiothérapie per- et postopératoires sont également à risque. En effet, elles font appel, en partie, aux classes de médicaments précédemment cités comme facteur(s) de risque de rhabdomyolyse. L'analgésie postopératoire, quant à elle, peut masquer les premiers symptômes de la rhabdomyolyse et, ainsi, en différer le diagnostic et le traitement.

Cependant, force est de constater que tous ces éléments sont plus théoriques que pratiques. Chez les patients chroniquement traités par statines, de très rares cas de rhabdomyolyse sous anesthésie sont rapportés (15). Ces complications se sont produites chez des patients présentant une polymédication, obèses, lors d'intervention de longue durée et/ou dans des positions favorisant la compression musculaire. L'analyse de la base de données américaine reprenant près de 500.000 patients traités par statines n'a pas mis en évidence de relation entre l'anesthésie et la survenue de rhabdomyolyse (13). Sous ce nouvel éclairage, les modalités de gestion du traitement préopératoire ont quelque peu évolué, d'autant plus que les statines peuvent apporter un avantage certain en périopératoire.

*DONNÉES PLAIDANT POUR UNE POURSUITE
PÉRIOPÉRAIRE DES STATINES*

C'est en 2006 que Kapoor et al. ont publié une revue de la littérature démontrant clairement l'intérêt de poursuivre l'utilisation des statines en périopératoire (16). Depuis, de nombreuses études abondent en ce sens. Nous vous présentons, dans cette section, les bases physiopathologiques de cette nouvelle tendance. Nous établirons deux approches différentes. Tout d'abord, nous aborderons les effets bénéfiques associés au maintien peropératoire du traitement. Par la suite, nous décrirons les effets délétères de l'interruption brutale d'un traitement chronique par statines.

Effets bénéfiques des statines en périopératoire

L'avantage de l'utilisation des statines en périopératoire se marquera principalement au niveau cardiovasculaire. Mais des études récentes semblent également dégager d'autres indications.

Maladie coronarienne

Schématiquement, les ischémies myocardiques se produisent lorsqu'il existe un déséquilibre entre la demande en oxygène par le myocarde et la capacité d'apport de cet oxygène. A l'heure actuelle, les complications cardiovasculaires représentent toujours une cause importante de morbi-mortalité postopératoire. Plusieurs situations peropératoires risquent de déséquilibrer cette balance demande/apport au profit de l'ischémie myocardique. Ces principales situations sont les suivantes (3) :

- Les périodes de bas débit cardiaque, précédemment décrites, diminuant le flux sanguin intracoronarien.
- La réduction du débit coronarien en présence de tachycardie ou de stimulation adrénergique liée, par exemple, à la douleur ou au stress postopératoires.
- L'anémie, pénalisant le patient par une carence d'apport en oxygène.
- L'état inflammatoire et la dysfonction endothéliale qui sont fréquemment rencontrés après une chirurgie et contribuent à l'instabilité de la plaque d'athérome.

Les «effets pléiotropiques» des statines prennent ici toute leur importance. Pour rappel, ces effets sont principalement anti-inflammatoires, vasodilatateurs et anti-thrombogéniques (1, 2). Poldermans et al furent les premiers à s'intéresser à l'impact de la prescription préopératoire de statines sur la morbidité cardiovasculaire après

chirurgie vasculaire majeure. Ils démontrèrent une augmentation du risque de décès par 5 dans le groupe ne recevant pas de statines (17). Par la suite, de nombreuses études ont corroboré ces résultats tant en chirurgie cardio-thoracique que hors chirurgie cardio-thoracique (3, 18, 19). L'étude DECREASE IV a souligné un intérêt supplémentaire à l'association périopératoire de statines et de bêtabloquants (20).

Maladies vasculaires périphériques

Ces mêmes effets «pléiotropiques» procurent au patient une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie périphérique postopératoire. L'effet stabilisateur des statines sur la plaque d'athérome est prépondérant (3, 18, 19).

Confusion postopératoire

La confusion postopératoire survient chez environ 11 % des patients ayant subi un pontage aortocoronarien (21). L'équipe de Katznelson a démontré une réduction de 46 % du risque de confusion chez les patients traités par statines (21). L'amélioration de la perfusion cérébrale et de l'endothélium vasculaire sont certainement prépondérants dans cette relation. Il est également établi que les statines réduisent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et empêchent ainsi le passage en intracérébral de nombreux leucocytes inflammatoires (22).

Préconditionnement ischémique

De nombreuses équipes travaillent actuellement sur le preconditionnement ischémique lors des chirurgies cardiaques. Celui-ci procure au patient un certain degré de cardioprotection. Différents mécanismes sont impliqués, mais ils sortent du cadre de cet article. Nous nous attarderons uniquement sur l'hyperglycémie qui annihile les effets cardioprotecteurs du preconditionnement. L'équipe de Gu a démontré que l'usage de statines permettait de maintenir les effets cardioprotecteurs du preconditionnement, et ce, même en présence d'hyperglycémie (23).

Il existe donc un faisceau de preuves procurant aux statines un effet périopératoire protecteur myocardique, vasculaire et cérébral. Ces données sont renforcées par les effets délétères liés à l'arrêt périopératoire des statines.

Effets délétères de l'interruption périopératoire des statines

Un phénomène encore méconnu il y a quelques années est celui «d'effet rebond» à l'arrêt du traitement chronique. De nombreuses

molécules à visée cardiovasculaire présentent cet effet rebond : les bêtabloquants, les nitrés, les antiplaquettaires (3). Par effet rebond, on entend qu'à l'arrêt du traitement, le patient présente une phase d'activité supérieure au niveau d'activité initial (avant la mise sous traitement). Prenons, à titre d'exemple, un patient sous acide acétylsalicylique de façon chronique. Lors de l'interruption de son traitement, il verra son risque d'évènements thrombotiques plus élevé au dixième jour d'arrêt que le risque qu'il courait avant d'être placé sous cette thérapeutique.

Plusieurs données tendent à démontrer que les statines présentent également un effet rebond (3). Il suffit d'un jour d'arrêt pour noter une réduction de la vasodilatation et de deux jours pour interférer avec la production de monoxyde d'azote (NO) (3). Un arrêt brutal du traitement par statines aboutit également à une augmentation des marqueurs de l'inflammation et du risque de complications cardiaques (risque multiplié au minimum par 3 dans l'étude GRACE reprenant près de 20.000 patients) (24). En cas de chirurgie vasculaire majeure, on observe une augmentation de 5,4 du risque d'évènements cardiaques postopératoires chez les patients qui n'ont pas repris leur statine après l'intervention chirurgicale (18). Les patients présentant une pathologie cardiaque instable préexistante représentent un groupe particulièrement exposé aux complications, en cas d'arrêt du traitement par statines. L'anesthésie et les interventions chirurgicales sont bien identifiées comme favorisant le déséquilibre et l'instabilité d'une pathologie cardiaque.

Les patients chez qui le traitement par statines a été interrompu présentent également un risque plus élevé de complications infectieuses après un pontage coronarien (3).

DONNÉES PLAIDANT POUR UNE INTRODUCTION PRÉOPÉRATOIRE DES STATINES

Tous les patients coronariens (ou présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire) devraient être placés sous statines, à plus forte raison avant une intervention chirurgicale. La consultation préopératoire d'anesthésie sert souvent de filtre pour éviter qu'un patient échappe à cette prescription. Différentes études en cours tentent de démontrer l'intérêt de placer les patients non coronariens sous statines quelques semaines avant une intervention chirurgicale. A la vue des résultats précédemment décrits, cette attitude semble logique mais ne se base, à l'heure actuelle, sur aucun résultat scientifiquement validé. De même, il n'existe pas encore

de consensus sur le délai minimum optimal à respecter entre l'introduction des statines et l'intervention chirurgicale.

ATTITUDE PRATIQUE

Les plus récentes recommandations conjointes de l'ACC et de l'AHA préconisent (15, 25, 26) :

- Sauf contre-indication, tous les patients se présentant pour un pontage aortocoronarien devraient se voir prescrire une statine (Recommandation de classe 1, Niveau de preuve A).
- Chez un patient traité par statines au long cours et se présentant pour une chirurgie non cardiaque : ne pas interrompre le traitement (Recommandation de classe 1, Niveau de preuve B).
- Il est raisonnable de prescrire une statine, sauf contre-indication, à tous les patients devant subir une chirurgie vasculaire, et ce, qu'ils présentent ou non des facteurs de risque associés (Recommandation de classe 2A, Niveau de preuve B).
- Il faut s'interroger sur la prescription d'une statine chez les patients présentant, au minimum un facteur de risque cardiovasculaire, et devant subir une intervention chirurgicale non vasculaire à risque intermédiaire ou élevé (Recommandation de classe 2B, Niveau de preuve C).

CONCLUSION

Un long chemin a été parcouru depuis la publication de la méta-analyse de Kapoor et al. (16) démontrant, en 2006, l'intérêt de poursuivre un traitement chronique par statines avant une intervention. De nombreux articles récents plaident pour le maintien sous statines (et sous bêtabloquants) (20) du patient chirurgical. Biccari et al. ont établi que l'emploi périopératoire des statines était l'utilisation la plus rentable de celles-ci (27). La prise de statines ne présente que de rares effets secondaires. Un seul est potentiellement vital : la rhabdomyolyse. Une bonne identification des patients qui risquent de présenter cette complication permettra une utilisation périopératoire encore plus répandue des statines. L'anesthésie a évolué au cours des dernières années. Grâce aux consultations préopératoires d'anesthésie, aux progrès pharmacologiques et aux innovations technologiques des monitorings de surveillance, la mortalité en salle d'opération a été drastiquement réduite (28). Les recherches actuelles en anesthésie s'orientent de plus en plus sur la prévention des complications

postopératoires. La mise sous traitement par statines (ou sa prolongation), en cas d'intervention chirurgicale, s'inscrit donc en droite ligne dans cette démarche.

BIBLIOGRAPHIE

- Biccard BM.— A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I : the effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia*, 2008, **63**, 52-64.
- Liao JK.— Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol*, 2005, **16**, 624-629.
- Le Manach Y, Coriat P, Collard CD, et al.— Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology*, 2008, **108**, 1141-1146.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A.— Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, **105**, 1135-1143.
- Zineh I, Luo X, Welder GJ, et al.— Modulatory effects of atorvastatin on endothelial cell-derived chemokines, cytokines, and angiogenic factors. *Pharmacotherapy*, 2006, **26**, 333-340.
- Holstein SA, Hohl RJ.— Isoprenoids : remarkable diversity of form and function. *Lipids*, 2004, **39**, 293-309.
- Cholesterol Treatment Trialists C.— Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, **376**, 1670-1681.
- Kannel WB, Wilson PW.— Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J*, 1992, **124**, 768-774.
- Lescot T, Sanchez-Pena PL.— Effets neuroprotecteurs des statines. Congrès national du JEPU 2010, Paris, 2010.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al.— ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke*, 2002, **33**, 2337-2341.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.— Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003, **289**, 1681-1690.
- Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al.— Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *JAMA*, 2006, **119**, 400-409.
- Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al.— Statin safety : an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*, 2006, **97**, S61-S68.
- Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, et al.— Statins and interstitial lung disease. *Chest*, 2008, **134**, 824-830.
- Sénard MGoffin P.— Les «statines» en période périopératoire : un traitement «à prendre ou à laisser» ? *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 2009, **13**, 344-350.
- Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, et al.— Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk : systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2006, **333**, 1149.
- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al.— Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation*, 2003, **107**, 1848-1851.
- Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al.— The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anes Anal*, 2007, **104**, 1326-1333.
- Paraskevas KI.— Applications of statins in cardiothoracic surgery : more than just lipid-lowering. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, **33**, 377-390.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al.— Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery : a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*, 2009, **249**, 921-926.
- Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, et al.— Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2009, **110**, 67-73.
- Ifergan I, Wosik K, Cayrol R, et al.— Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration : relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2006, **60**, 45-55.
- Gu W, Kehl F, Krolikowski JG, et al.— Simvastatin restores ischemic preconditioning in the presence of hyperglycemia through a nitric oxide-mediated mechanism. *Anesthesiology*, 2008, **108**, 634-642.
- Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, et al.— Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes : the GRACE study. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 857-866.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.— ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Circulation*, 2007, **116**, e418-500.
- Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al.— ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 2004, **110**, e340-437.
- Biccard BM, Sear JW, Foëx P.— The pharmaco-economics of peri-operative statin therapy. *Anaesthesia*, 2005, **60**, 1059-1063.
- Lagasse RS.— Anesthesia Safety : model or myth? : a review of the published literature and analysis of current original data. *Anesthesiology*, 2002, **97**, 1609-1617.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. E. Deflandre, Clinique Saint-Luc, Département d'Anesthésie-Réanimation, Rue Saint-Luc, 8, 5004 Bouge, Belgique.
E-Mail : eric.deflandre@gmail.com