

# DES STATINES POUR LE CERVEAU ?

B. SADZOT (1), G. HANS (2), P. BOTTIN (2), G. MOONEN (3)

**RÉSUMÉ :** A l'inverse de ce qui a été observé pour la maladie coronarienne, les grandes études épidémiologiques n'ont montré, jusqu'il y a peu, que des liens faibles, voire inexistants, entre l'hypercholestérolémie et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Par ailleurs, des doutes ont longtemps persisté concernant l'efficacité des hypolipémiants sur la prévention des AVC. Des études plus récentes, basées sur l'utilisation des statines, des hypocholestérolémiants plus efficaces, ont montré, sans équivoque maintenant que, administrés en prévention secondaire, ces médicaments diminuent significativement les risques d'AVC ultérieurs, quels que soient les taux de cholestérol. Les données actuelles ne permettent pas d'établir une efficacité supérieure d'une statine par rapport à une autre dans cette indication.

## INTRODUCTION

Les maladies cérébrovasculaires sont la deuxième cause de décès dans le monde, et la cause la plus fréquente de handicap à long terme dans les pays développés (1, 2). Comme les cardiopathies ischémiques et les artériopathies des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont en majorité favorisés par l'athérosclérose (3).

De nombreuses vastes études épidémiologiques ont identifié différents facteurs de risque importants comme l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, et l'âge (4).

Depuis la fin des années 1980, l'hypercholestérolémie a formellement été associée à la maladie coronarienne (5-9) au point que chaque augmentation de 50 mg/dl du cholestérol est associée à un doublement de la mortalité par maladie coronaire (8). La seule discussion porte sur le fait de savoir si cette relation a un seuil de départ ou non (10). Il est aussi bien établi que les traitements hypolipémiants diminuent le risque de maladie coronarienne (11, 12). Une réduction moyenne du cholestérol LDL d'environ 40 mg/dl, maintenue pendant 5 ans, produit une réduction relative du risque d'infarctus myocardique d'environ 25 % (13).

Dès lors que les maladies vasculaires cérébrales sont des maladies vasculaires avec des conséquences neurologiques, on voudrait croire que ce qui permet de prévenir les infarctus du myocarde prévient également les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et inversement. En réalité, la situation est plus complexe.

## STATINS FOR THE BRAIN ?

**SUMMARY :** Whether cholesterol lowering decreases risk of stroke has long remained unclear. Large epidemiological studies have found only weak links between cholesterol levels and stroke. Recent studies with statins, more potent cholesterol lowering agents, have now demonstrated significant reductions of stroke incidence and total mortality when administered for secondary prevention in patients with wide ranges of cholesterol values. It remains unknown if a statin is superior to others for the secondary prevention of stroke.

**KEYWORDS :** *Statin - Brain ischemia - Stroke - Cholesterol*

## RELATION CHOLESTÉROL – AVC

Le rôle de l'hypercholestérolémie comme facteur de risque de l'accident vasculaire cérébral est longtemps resté moins évident que pour l'infarctus du myocarde.

Ainsi, dans la fameuse étude de Framingham, aucune corrélation n'a été trouvée entre le cholestérol et l'AVC (14). La "Prospective Studies Collaboration", une métaanalyse incluant 450.000 patients suivis durant 5 à 30 ans (en moyenne 16) et inclus dans 45 études prospectives observationnelles, n'a pas permis non plus d'établir de relation entre le taux de cholestérol total et les AVC mortels essentiellement (15).

Par contre, la "Copenhagen City Heart Study" (n=14.223) a révélé une augmentation de l'incidence de l'AVC pour des taux de cholestérol supérieurs à 308 mg/dl (16). Le "Honolulu Heart Program" (HPP) n'a initialement pas montré de relation significative entre le taux de cholestérol et le risque d'infarctus cérébral (17), mais lorsque les sujets inclus dans cette étude ont pu être suivis pendant beaucoup plus longtemps (15 ans), une augmentation progressive des infarctus myocardiques et cérébraux a finalement été observée avec les niveaux de cholestérol plus élevés. Lorsque seuls les AVC athéro-thrombotiques sont considérés, les taux élevés de LDL cholestérol constituent un facteur de risque indépendant (18). Dans l'étude "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT) incluant 350.977 hommes âgés de 35 à 57 ans, le risque de décès par AVC non hémorragique sur une période de 6 ans était corrélé à un cholestérol élevé suggérant, mais ne prouvant pas, une association avec les infarctus cérébraux athéro-thrombotiques (mortels et non mortels) (19).

Par ailleurs, deux grandes études observationnelles ont révélé une association entre des taux faibles de cholestérol et le risque d'hémorragie cérébrale. Dans cette même étude MRFIT, le

(1) Professeur de Clinique, (2) Assistant, (3) Professeur, Service de Neurologie, CHU.

risque de décès par hémorragie intracrânienne s'est avéré 3 fois plus élevé lorsque le taux de cholestérol était inférieur à 160 mg/dl (19). Cette association semble confinée aux patients qui souffraient également d'hypertension artérielle (PA diastolique  $\geq$  90 mmHg).

Le "Honolulu Heart Program" (20) et une étude épidémiologique asiatique (1) ont également montré une relation inverse significative entre le taux de cholestérol et le risque d'hémorragie cérébrale. Il faut cependant souligner que cette relation n'a pas été retrouvée dans les études plus récentes malgré l'abaissement parfois important des taux de cholestérol (13, 21-24).

Par ailleurs, les études plus anciennes basées sur diverses stratégies visant à faire baisser le cholestérol (régime, clofibrate, niacine, colestipol, cholestyramine, gemfibrozil, by-pass iléal) ont révélé une diminution de la fréquence d'événements coronaires alors que ces thérapeutiques n'ont pas eu d'effet significatif sur les AVC; les réductions de taux de cholestérol étaient cependant relativement modestes (6 à 23 %) (25-27).

Ces observations contradictoires sont surprenantes car le lit artériel est continu à travers tout le corps et l'on peut s'attendre à ce qu'un facteur favorisant l'athérogenèse dans un territoire le fasse également dans un autre. Quelles explications peut-on avancer ?

Tout d'abord, le poids des différents facteurs de risque n'est peut-être pas le même dans les différents territoires. Ensuite, plusieurs problèmes méthodologiques communs aux grandes études épidémiologiques ont pu obscurcir la relation entre cholestérol et AVC et alimenter ainsi les ambiguïtés apparentes :

1. Le terme "accident vasculaire cérébral" repris dans les grandes études est une notion très générale regroupant des processus pathologiques hétérogènes : l'hémorragie méningée et cérébrale, d'une part, les infarctus cérébraux ischémiques, d'autre part, qui représentent 80 % des AVC. Il faut encore distinguer les infarctus cérébraux emboliques ou athérothrombotiques, et les artériolopathies. Les mécanismes physiopathogéniques en sont bien différents. L'association positive entre l'augmentation du cholestérol sanguin et l'AVC thromboembolique a peut-être été masquée ou diluée par une possible association entre des taux peu élevés de cholestérol et l'AVC hémorragique, comme le suggèrent les études MRFIT et HHP (18, 19).

2. La plupart des études n'ont pas été conçues pour étudier l'effet des hypolipémiants sur l'AVC. Elles se sont intéressées en premier lieu

à la maladie coronarienne chez les sujets d'âge moyen. L'athérosclérose cérébrale est un processus qui intéresse des sujets plus âgés que ceux atteints de coronaropathie (l'infarctus cérébral survient en moyenne 10 ans après l'infarctus du myocarde); environ la moitié des coronaropathies se déclarent avant l'âge de 65 ans, tandis qu'approximativement 75 % des AVC thromboemboliques surviennent après l'âge de 65 ans (28), si bien qu'il est probable que l'association statistiquement significative entre cholestérol élevé et AVC n'a pu être atteinte du fait du relativement petit nombre de sujets développant un AVC au cours de ces études.

## LES ÉTUDES STATINES

Le rôle du cholestérol dans les AVC athérothrombotiques est apparu plus clairement avec la publication de plusieurs études majeures évaluant l'effet des statines et de la réduction du taux de cholestérol chez les patients atteints de (ou à haut risque de) coronaropathie sur la prévention secondaire d'autres accidents vasculaires dont l'AVC.

Les statines ou inhibiteurs compétitifs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase sont les hypocholestérolémiants les plus efficaces, permettant une diminution maximale de la concentration en cholestérol LDL variant entre 24 et 60 % (29).

Ces études ont inclus des patients d'âge moyen atteints de coronaropathie. Durant la période d'observation, les taux de cholestérol ont été réduits de 25 à 35 % au cours d'un follow-up de 5 à 6 ans. Ces patients ont des risques accrus d'AVC, particulièrement dans la période post-infarctus (30).

Les principales études sont présentées dans le tableau I. Elles montrent, sans équivoque, que les statines préviennent non seulement les maladies coronariennes, mais aussi les AVC ischémiques.

L'étude CARE, incluant des patients avec taux moyens de cholestérol ( $<240$  mg/dl), a révélé une diminution significative de 31 % de l'incidence d'AVC chez les patients sous pravastatine 40 mg/j suivis pendant cinq ans après un infarctus du myocarde (31, 32). L'effet favorable était d'autant plus marqué que les taux de cholestérol LDL étaient élevés au départ. Les patients dont les taux de LDL cholestérol étaient  $<125$  mg/dl n'ont pas bénéficié du traitement. Au-dessus de 150 mg/dl, on a noté chez les patients sous pravastatine une réduction du taux de 44 % d'AVC (NS) et de 54 % du taux d'AVC et d'AIT ( $p = 0,0009$ ). A l'inverse, dans les études 4S, LIPID

TABLEAU I. PRINCIPALES ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES AVEC STATINES CONSIDÉRANT L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL COMME CRITÈRE D'ÉVALUATION.

Études	Statine & dose	Prévention	Critères d'inclusion	N	Age Moyen (an)	% Homme	Durée moyenne du suivi (année)	Cholestérol total (mg/dl) à la randomis. - % réduction	Cholestérol LDL (mg/dl) à la randomis. - % réduction	Réduction (Tout <sup>1</sup> AVC)
CARE (31,32)	Pravastatine 40 mg/j	II	Infarctus myocardique	4159	60	86	5	209 - 20%	139 -32%	-32% (p=0.03)
LIPID (24,33)	Pravastatine 40 mg/j	II	Infarctus, Angor instable	9014	62	83	6.1	218 -18%	150 -27%	-23% (p=0.02)
4S (23)	Simvastatine 20 mg/j (40)	II	Angor; Infarctus myocarde > 6 mois	4444	59	81	5.4	260 -26%	189 -36%	-30% (p=0.024)
MIRACL (34)	Atorvastatine 80 mg/j	I	24 à 48h après angor instable ou infarctus non transmural	3086	65	65	0.33 (16 sem)	206 ?	124 -40%	-46% (p=0.04)
WOSCOP (37)	Pravastatine 40 mg/j	I II	Hyperlipémie	6595	55	100	4.9	274 -20%	192 -26%	NS
Heart Protection Study (13)	Simvastatine 40 mg/j	I II	Maladie coronaire; autre maladie artérielle occlusive, Diabète	20536	(40-80)	75	5	227 -21%	131 -29%	-25% (p<0.0001)
PROSPER (36)	Pravastatine 40 mg/j	I II	Maladie vasculaire avérée ou risque augmenté (tabac, HTA, diabète)	5804	75	48	3	221 ?	147 -34%	NS

1 : Mortel et non mortel

et plus récemment dans la HPS, un effet favorable est observé quel que soit le taux de cholestérol de départ (13, 23, 24).

L'étude LIPID comparant l'effet de la pravastatine 40 mg au placebo sur 6 ans chez des patients dont l'âge moyen était de 62 ans a montré une diminution relative du risque de décès par maladie coronaire de 24 % ( $p < 0.001$ ) et une réduction plus modeste, mais néanmoins significative, du risque d'AVC ischémique de 23 % ( $p=0.02$ ) (24, 33).

La "Heart Protection Study" (HPS) a révélé une diminution significative de 25 % ( $p<0.0001$ ) de l'incidence des AVC chez les patients sous simvastatine 40 mg/j et de 30 % de l'incidence des AVC ischémiques ( $p<0.0001$ ). L'effet favorable a été observé même chez les sujets sans antécédent coronarien au moment de la randomisation (13).

L'effet des statines ne se manifeste qu'avec un certain délai. Dans l'étude CARE, l'effet de la pravastatine sur la réduction de l'AVC et de l'AVC + AIT n'est devenu appréciable qu'après trois ans et demi, tandis que l'effet sur les accidents coronariens se marquait après un à deux ans de traitement (33). Un délai similaire a été observé dans l'étude Lipid (24, 33). Dans le "Pravastatin Pooling Project" (PPP), cet effet favorable s'observe après un an de traitement (21). Seule, l'étude MIRACL a révélé une diminution du risque d'AVC à court terme (34). L'atorvastatine (80 mg/j) administrée durant 16

semaines suivant un syndrome coronarien aigu permet de réduire les AVC (mortels et non mortels) de 46 % ( $p=0.04$ ).

Toutes les études statines n'ont pas confirmé cet effet favorable sur la prévention des AVC. Ainsi l'étude PROSPER, déjà présentée dans la revue (35), réalisée chez des personnes âgées (70-82 ans) ayant déjà souffert d'une affection cardiovasculaire (prévention secondaire) ou à haut risque d'en développer une (prévention primaire), avec un taux de cholestérol de 155 à 350 mg/l et suivies pendant trois ans (un temps d'observation relativement court), n'a révélé aucun effet significatif de la pravastatine à la dose de 40 mg par jour sur la prévention des AVC (36). Les AIT ont été réduits de 25 % sous traitement ( $p=0.051$ , à la limite de la signification). Ces résultats décevants sont vraisemblablement liés au fait qu'il y a eu moins d'AVC qu'attendu tant dans le groupe placebo que dans le groupe pravastatine, réduisant ainsi la puissance statistique de l'étude à révéler un effet de ce type.

L'étude WOSCOP est également négative (37). Elle n'a pas révélé de réduction significative de l'incidence des AVC, mais il s'agissait essentiellement d'une étude de prévention primaire réalisée chez des sujets indemnes de maladie vasculaire mais hypercholestérolémiques, et relativement jeunes (45 à 64 ans). En prévention primaire, les statines s'avèrent moins efficaces qu'en prévention secondaire (38).

Aucune de ces études n'a prévu l'AVC comme critère d'efficacité primaire, si bien que l'efficacité des traitements sur leur prévention a peut-être été sous-estimée; c'est aussi ce qui explique la relative faiblesse statistique de certains résultats. C'est pour contourner ces difficultés que différentes méta-analyses ont été réalisées (tableau II).

Une méta-analyse regroupant 3 grandes études (WOSCOP, CARE, LIPID) a confirmé sur un plus grand nombre de patients (19.788) les résultats individuels en montrant une diminution significative de 20 % de tous les AVC ( $p=0.01$ ) (-22 % pour les études CARE et LIPID combinées) chez les patients sous pravastatine (21).

D'autres méta-analyses incluant des études basées sur l'utilisation de différentes statines confirment l'effet de cette classe de médicaments sur la prévention des AVC au sens large (mortel et non mortel, ischémique et hémorragique) (27, 38-40).

Dans les études LIPID et CARE, plus de 80 % des patients étaient également sous antiagrégants plaquettaires. L'effet favorable observé avec les statines sur la prévention de l'AVC vient donc s'additionner à celui des antiagrégants.

Une interaction médicamenteuse importante dans le cadre du traitement des accidents vasculaires a récemment été rapportée par Lau et coll. (41). Les patients avec maladie athéroscléreuse sont susceptibles d'être traités à la fois par l'antiagrégant plaquettaire clopidogrel et par une statine pour hypercholestérolémie. Il s'avère que l'atorvastatine à la dose de 40 mg/j inhibe complètement l'activité antiplaquettaire du clopidogrel évaluée *ex vivo*; cet effet s'explique vraisemblablement par l'inhibition dose-dépendante qu'exerce l'atorvastatine sur l'activité du cytochrome P-450 3A4 qui joue également un rôle clé dans la conversion du clopidogrel en sa forme pharmacologiquement active. Par contre,

la pravastatine, une molécule hydrophile non métabolisée par le cytochrome P-450, n'inhibe pas l'activité antiagrégante du clopidogrel. Il n'est pas encore établi si l'interaction atorvastatine – clopidogrel a une traduction clinique.

## STATINES ET PLAQUES D'ATHÉROME

L'athéromatose carotidienne est un important facteur de risque d'AVC (42). Le suivi longitudinal de sujets avec sténose de carotide a révélé une corrélation entre la progression de la sténose et les taux plasmatiques de cholestérol LDL (43). Les statines exercent un effet favorable sur les lésions athéroscléreuses qui a pu être démontré cliniquement tant sur les artères coronaires (44) que carotidiennes (45-49).

Dans l'étude LIPID (47), l'épaisseur de la paroi carotidienne mesurée par ultrasonographie a diminué de 0,014 mm dans le groupe traité par pravastatine et a augmenté de 0,048 mm dans le groupe placebo. Ces résultats sont très similaires à ceux obtenus avec la lovastatine après quatre ans (46).

Le traitement par pravastatine ralentit aussi la progression de l'épaississement de l'intima et de la média de la carotide chez des sujets asymptomatiques modérément hypercholestérolémiques dans les six mois (48) ou les 3 ans (45) qui suivent l'initiation du traitement. Les statines permettent aussi de diminuer le recours aux interventions de revascularisation cardiaque (23, 31-33), mais aussi les endartériectomies carotidiennes et autres revascularisations artérielles périphériques (13).

## STATINES ET DÉMENCES

Des données expérimentales et épidémiologiques récentes suggèrent qu'il pourrait y avoir un lien entre la maladie d'Alzheimer et le métabolisme du cholestérol (50). Une diminution de 60-73 % de la prévalence de maladie d'Alzheimer probable a été observée chez des patients sous lovastatine ou pravastatine par rapport aux patients prenant d'autres médicaments cardiovasculaires (51). Une autre étude a montré une diminution relative de 71% de la probabilité d'être cliniquement diagnostiqué dément ou atteint de la maladie d'Alzheimer (52). Cette question a spécifiquement été abordée dans les études PROSPER et HPS. Durant les 3 et 5 ans, respectivement, de suivi clinique, aucune différence de déclin cognitif n'a été observée entre les patients sous pravastatine ou simvastatine et les patients sous placebo (13, 36).

TABLEAU II. MÉTA-ANALYSE D'ÉTUDES CLINIQUES AVEC STATINES CONSIDÉRANT L'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL COMME CRITÈRE D'ÉVALUATION

Méta-analyses	Nbre d'études considérées	N =	Réduction tout AVC
PPP (21)	3	19.768	-20% ( $p=0.01$ )
Bucher (40)	8 (≠ statines)	18.125	RRR 0.76 ( $p>0.2$ )
Blauw (39)	13 études (≠ statines)	20.438	-31% ( $p<0.001$ )
Hebert (27)	16 études (≠ statines)	29.000	-29% (S)
Crouse (38)	14 études (≠ statines)	19.518	-27% ( $p=0.001$ )

## MÉCANISMES D'ACTION DES STATINES

Les effets des statines sont très certainement dus à leurs propriétés hypolipémiantes, ce qui n'exclut pas que d'autres mécanismes d'action puissent intervenir.

En effet, il est intéressant de remarquer que l'effet des statines sur la réduction du risque de nouvel accident vasculaire est observé même chez les patients dont le taux de cholestérol est peu élevé au départ (13), voire même en dessous des valeurs proposées dans les guidelines (100 mg/dl (53), ou 116 mg/dl (54)).

Il est possible que l'effet des statines sur la diminution du risque d'AVC résulte de leur effet sur l'athérosclérose coronaire. En limitant le risque de nouvel infarctus du myocarde, les statines préviennent la détérioration de la fonction systolique ventriculaire, un mécanisme important de l'AVC cardio-embolique (27, 30, 55).

Les statines sont pléiotropes et agissent peut-être aussi à des niveaux plus fondamentaux. Elles ont plusieurs propriétés qui peuvent potentiellement modifier l'évolution de la maladie cérébro-vasculaire (56, 57). Leurs effets bénéfiques sur la physiologie vasculaire comprennent la stabilisation de la plaque d'athérome et l'inhibition des processus inflammatoires qui s'y produisent, l'amélioration de la fonction endothéliale, et une activité anti-agrégante plaquettaire (58, 59).

Les statines exercent aussi un effet inhibiteur à différentes étapes de la coagulation intrinsèque (60), et corrigeraient l'augmentation de potentiel thrombogène des plaquettes associées à l'hyperlipémie (61).

Les statines pourraient également protéger contre l'AVC en améliorant le flux sanguin vers la zone ischémisée et en rendant le parenchyme cérébral plus résistant à l'ischémie. Cette protection est médiée en partie par la surexpression de la synthétase de l'oxyde nitrique (NO) endothéliale (62, 63). Le NO exerce des effets protecteurs en atténuant la réponse inflammatoire accompagnant l'ischémie cérébrale, par ses propriétés anti-oxydantes qui améliorent le stress oxydatif accompagnant l'ischémie, en inhibant l'agrégation plaquettaire, et par ses effets vasodilatateurs entre autres. Expérimentalement, chez la souris normocholestérolémique, le traitement prophylactique par statines permet d'augmenter le débit sanguin cérébral et de réduire le volume de l'infarctus cérébral, et d'améliorer ainsi la fonction neurologique, de manière dose-dépendante (62-64).

## CONCLUSIONS

A ce jour, les traitements par statines ont révélé de manière fort constante, dans différentes larges études, une efficacité dans la prévention secondaire des AVC chez des patients dont la grande majorité était atteinte d'une maladie coronarienne. Ces patients ne sont pas réellement représentatifs de la population des AVC, dans laquelle l'incidence de la maladie coronaire est inférieure à 50 % et qui ont des hyperlipémies généralement modérées. Dès lors, pour déterminer formellement si les statines sont efficaces dans la prévention secondaire de l'AVC, des données supplémentaires devront être rassemblées au cours de nouvelles études prospectives spécifiquement conçues pour détecter l'effet bénéfique des statines dans la maladie cérébrovasculaire, comme l'étude SPARCL toujours en cours (66).

Il faut souligner que les chiffres de réduction de risque indiqués sont basés sur une analyse "intention de traitement", ce qui signifie que l'importance de l'effet bénéfique chez les sujets "compliance" est vraisemblablement plus marquée.

La réduction de risque observée avec les statines est du même ordre de grandeur que celle observée pour l'AVC avec les antiagrégants chez les patients après un infarctus (67).

Il est dès lors justifié de recommander la prescription de statines en prévention secondaire de l'AVC après un infarctus du myocarde ou après un premier AVC, particulièrement si les taux de cholestérol total et/ou de cholestérol LDL sont supérieurs aux normes. Même si certaines molécules ont davantage été étudiées que d'autres, les données dont nous disposons actuellement ne permettent pas de penser qu'une statine est plus efficace qu'une autre pour cet objectif. Certaines considérations pharmacologiques (voies de métabolisation) peuvent cependant influencer le choix de la prescription.

## RÉFÉRENCES

1. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group.— Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet*, 1998, **352**, 1801-1807.
2. Murray CJ, Lopez AD.— Links Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, **349**, 1269-1276.
3. Wolf PA, Kannel WB, Verter J.— Current status of risk factors for stroke. *Neurol Clin*, 1983, **1**, 317-343.
4. Khaw KT.— Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, **61**, 333-338.
5. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al.— The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease.

- A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*, 1990, **81**, 1721-1733.
6. Law MR, Wald NJ, Wu T, et al.— Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ*, 1994, **308**, 363-366.
  7. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al.— Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1700-1707.
  8. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.— Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 1986, **256**, 2823-2828.
  9. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB.— Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1991, **115**, 687-693.
  10. Grundy SM.— Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*, 1998, **97**, 1436-1439.
  11. Holme I.— An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation*, 1990, **82**, 1916-1924.
  12. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM.— The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 1112-1119.
  13. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
  14. Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM.— Vascular disease of the brain – epidemiological aspects: the Framingham Study. *Am J Public Health*, 1965, **55**, 1355-1366.
  15. Prospective studies collaboration.— Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, 1995, **346**, 1647-1653.
  16. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J.— Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*, 1994, **309**, 11-15.
  17. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG.— Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke*, 1980, **11**, 14-21.
  18. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al.— Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke*, 1994, **25**, 814-820.
  19. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al.— Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 904-910.
  20. Yano K, Reed DM, MacLean CJ.— Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke*, 1989, **20**, 1460-1465.
  21. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al.— Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*, 2001, **103**, 387-392.
  22. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al.— Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*, 2000, **102**, 1893-1900.
  23. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
  24. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.— The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1349-1357.
  25. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, et al.— Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1993, **119**, 136-145.
  26. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH.— Links An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Intern Med*, 1995, **155**, 50-55.
  27. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH.— Links Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997, **278**, 313-321.
  28. American Heart Association.— 1992 Heart and Stroke Facts. Dallas, Texas: American Heart Association National Center; 1992.
  29. Knopp RH.— Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 498-511.
  30. Martin R, Bogousslavsky J.— Mechanism of late stroke after myocardial infarct: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, **56**, 760-764.
  31. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al.— Reduction of stroke Incidence After Myocardial Infarction With Pravastatin : The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation*, 1999, **99**, 216-223.
  32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.— The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-1009.
  33. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al.— Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 317-326.
  34. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al.— Effects of Atorvastatin on Stroke in Patients With Unstable Angina or Non-Q-Wave Myocardial Infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. *Circulation*, 2002, **106**, 1690-1695.
  35. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 613-616.
  36. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.— Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1623-1630.
  37. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.— Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1301-1307.

38. Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD.— Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med*, 1997, **157**, 1305-1310.
39. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG.— Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*, 1997, **28**, 946-950.
40. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH.— Effect of HMG-coA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1998, **128**, 89-95.
41. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al.— Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*, 2003, **107**, 32-37.
42. Chambers BR, Norris JW.— Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*, 1986, **315**, 860-865.
43. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, et al.— Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology*, 1989, **39**, 1325-1331.
44. MAAS Investigators.— Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*, 1994, **344**, 633-638.
45. Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, et al.— Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*, 1995, **75**, 455-459.
46. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.— Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 548-556.
47. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al.— Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*, 1998, **97**, 1784-1790.
48. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al.— Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med*, 1996, **101**, 627-634.
49. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, et al.— Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*, 1995, **92**, 1758-1764.
50. Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al.— Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology*, 2002, **59**, 1257-1258.
51. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al.— Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 2000, **57**, 1439-1443.
52. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al.— Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000, **356**, 1627-1631.
53. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults.— Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
54. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al.— Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press*, 1998, **7**, 262-269.
55. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al.— Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 251-257.
56. Gorelick PB.— Stroke prevention therapy beyond anti-thrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke*, 2002, **33**, 862-875.
57. Rosenson RS, Tangney CC.— Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*, 1998, **279**, 1643-1650.
58. Delanty N, Vaughan CJ.— Vascular effects of statins in stroke. *Stroke*, 1997, **28**, 2315-2320.
59. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM.— Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*, 1996, **348**, 1079-1082.
60. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al.— Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation*, 2001, **103**, 2248-2253.
61. Lacoste L, Lam JY, Hung J, et al.— Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombotic potential with cholesterol reduction. *Circulation*, 1995, **92**, 3172-3177.
62. Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al.— Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke*, 2001, **32**, 980-986.
63. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al.— Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**, 8880-8885.
64. Laufs U, Liao JK.— Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Cardiovasc Med*, 2000, **10**, 143-148.
65. Callahan A.— Cerebrovascular disease and statins: a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention. *Am J Cardiol*, 2001, **88**(7B), 33J-37J.
66. Major ongoing stroke trials: stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL). *Stroke*, 2001, **32**, 589.
67. Antiplatelet Trialists' Collaboration.— Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994, **308**, 81-106.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr B. Sadzot, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège. – bsadzot@chu.ulg.ac.be