

# DES STATINES POUR LE CERVEAU

## Le point en 2008

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2), B. SADZOT (3)

**RÉSUMÉ :** Les statines sont devenues des médicaments incontournables dans la prévention des accidents coronariens. Elles ont aussi fait la preuve récemment d'un effet protecteur indiscutable vis-à-vis des accidents cérébro-vasculaires ischémiques. L'effet est d'autant plus remarquable que la diminution des taux de cholestérol total et LDL est importante et le rendement de l'intervention est particulièrement élevé en prévention secondaire, chez les sujets ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire. Le rôle favorable des statines à la phase aiguë d'un accident cérébro-vasculaire est moins bien documenté que lors d'un accident coronaire aigu et mérite certainement des études complémentaires. Outre leur action spécifique de diminution de la cholestérolémie, les statines exercent divers effets pléiotropes susceptibles de contribuer à la protection vasculaire. Par ailleurs, les statines diminuent également la formation du peptide amyloïde-bêta, qui joue un rôle-clé dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les résultats disponibles actuellement quant à un éventuel effet protecteur des statines vis-à-vis de la démence en général, de la maladie d'Alzheimer de façon plus spécifique et du déclin des troubles cognitifs chez le sujet âgé, sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure de façon définitive en faveur d'une place des statines dans cette indication particulière. Plusieurs études en cours devraient confirmer ou infirmer cette nouvelle perspective dans un avenir proche.

**MOTS-CLÉS :** Accident vasculaire cérébral - Cerveau - Cholestérol - Démence - Maladie d'Alzheimer - Méta-analyse - Statine

### INTRODUCTION

Les statines ont acquis une place de choix dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (1). Elles ont apporté la preuve, dans de nombreuses études contrôlées, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire, qu'elles sont capables de réduire l'incidence d'événements cliniques graves en relation avec une insuffisance coronarienne, voire cérébro-vasculaire, dans la population générale (2) comme dans la population diabétique (3). Cette protection passe prioritairement par une réduction marquée, dose-dépendante, de la concentration de cholestérol total et LDL. Cependant, l'inhibition par la statine de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase entraîne, en bloquant la voie du mevalonate, d'autres modifications biochimiques susceptibles d'exercer également certains effets spécifiques, notamment en inter-

### STATIN FOR THE BRAIN : UPDATE IN 2008

**SUMMARY :** Statins are essential drugs for the prevention of coronary artery disease. There is now evidence that they can also prevent ischemic stroke. The protective effect is related to the reduction in total and LDL cholesterol levels and the clinical benefit is especially high in secondary prevention patients with previous stroke and/or transient ischemic accident. The favourable role of statins is less well documented during an acute stroke than during an acute coronary syndrome, and certainly deserves further studies. Besides their specific cholesterol-lowering effect, statins exert various pleiotropic effects, which probably contribute to vascular protection. Furthermore, statins are able to reduce the formation of beta-amyloid peptide, which plays a key-role in the pathogenesis of Alzheimer disease. However, currently available results are heterogeneous and could not firmly support a protective effect of statins in dementia in general, neither in Alzheimer disease more specifically, nor in the reduction of cognitive function in the elderly. Several ongoing trials should confirm or not confirm this new potential indication of statins in a near future.

**KEYWORDS :** Alzheimer disease - Brain - Cholesterol - Dementia - Meta-analysis - Statin - Stroke

férant avec la formation de composés isoprénoïdes (4, 5). Par ailleurs, de nombreux arguments expérimentaux et cliniques plaident pour l'existence d'effets dits pléiotropes des statines, susceptibles de contribuer, de façon importante, à l'effet protecteur vasculaire (6). Parmi les effets démontrés, citons la régulation du métabolisme du monoxyde d'azote (NO) et du stress oxydatif, une action anti-inflammatoire, des effets anti-plaquettaires et anti-thrombotiques (6-8). De plus, une action sur la régulation du métabolisme de l'amyloïde-bêta a été rapportée, peptide qui joue un rôle clé dans la maladie d'Alzheimer (6, 9-11). Forts de la mise en évidence de ces effets pléiotropes, certains ont recherché si les statines ne pouvaient pas exercer des effets favorables au niveau cérébral, non seulement pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques («stroke»), mais aussi dans la maladie d'Alzheimer ou même d'autres pathologies neurologiques dégénératives ou inflammatoires (6, 12, 13).

Nous avons déjà fait le point sur l'intérêt des statines pour le cerveau, d'abord en 2003 (14) puis en 2005 (15). Le but de ce nouvel article de revue est d'analyser, à la lumière des nombreuses données de la littérature des dernières années résumées dans plusieurs méta-analyses récentes, les effets des statines sur diverses pathologies cérébrales : les effets protecteurs sur les AVC ischémiques sont maintenant démontrés de

(1) Professeur ordinaire, Chef de Service (2) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège. (3) Professeur de Clinique, Service de Neurologie, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

façon indiscutable; ceux dans la démence et la maladie d'Alzheimer sont possibles, mais loin d'être formels; enfin, ceux dans des maladies comme le Parkinson ou la sclérose en plaques apparaissent toujours pour le moins hypothétiques (12, 13). Dans ce travail, nous limiterons notre analyse aux données, de plus en plus nombreuses, concernant les AVC et aux observations récentes, plus limitées, à propos des démences, de la maladie d'Alzheimer et du déclin cognitif en général (Fig.1).

### STATINES ET ACCIDENTS CÉRÉBRO-VASCULAIRES

Dans les grandes études épidémiologiques, la relation entre la cholestérolémie et le risque d'AVC est moins évidente qu'entre la cholestérolémie et les accidents coronariens. Une des raisons réside sans doute dans le fait que les AVC ont une étiologie plus hétérogène : clairement, les AVC ischémiques diffèrent des accidents hémorragiques. Une méta-analyse récente des données individuelles provenant de 61 études et comprenant 55.000 décès d'origine vasculaire montre une relation entre cholestérolémie et «stroke» uniquement dans la tranche d'âge entre 40 et 59 ans, que les individus soient ou non hypertendus (16). La relation disparaît chez les sujets plus âgés sans doute en raison d'un biais de sélection naturelle, qui résulte en une moindre proportion de sujets âgés à risque athéromatose (décédés auparavant d'une coronaropathie) et, en une plus grande proportion, de patients à risque hémorragique (surtout en présence d'une hypertension artérielle). Quoi qu'il en soit, les statines se sont révélées efficaces, non seulement pour protéger le patient coronarien, en diminuant le risque de récurrence d'infarctus et la mortalité coronarienne, mais aussi pour réduire l'incidence des AVC ischémiques (2, 17) ou peut-être aussi la sévérité de ceux-ci lorsqu'ils surviennent (18). Si les statines sont bonnes pour le cœur, il se confirme qu'elles le sont aussi pour le cerveau (14), en tout cas pour la prévention du «stroke». Comme le montrait déjà la grande méta-analyse publiée en 2005 dans le *Lancet* par les Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, il existe une réduction de 17 %, hautement significative ( $p < 0,0001$ ), de l'incidence des AVC mortels et non mortels pour une diminution de 1 mmol/l (39 mg/dl) du taux de LDL cholestérol chez les patients bénéficiant d'un traitement par statine, réduction à peine inférieure à celle observée parallèlement pour les infarctus mortels et non mortels (- 23 %,  $p < 0,0001$ ) (Tableau I) (2).

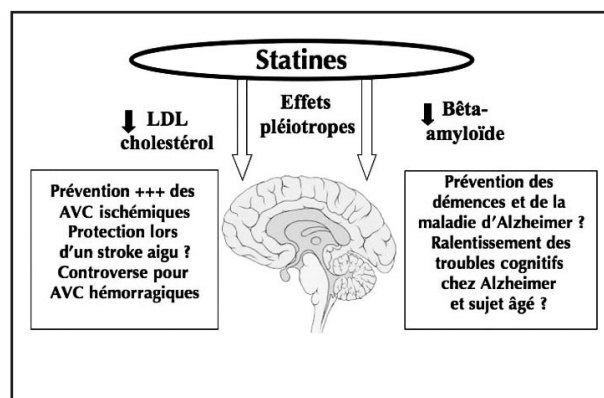


Figure 1. Illustration des effets positifs des statines, d'une part sur les accidents cérébro-vasculaires ischémiques («stroke»), d'autre part sur certaines maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Dans une méta-analyse récente de 42 essais cliniques incluant 121.285 patients, 11 essais ont évalué plus spécifiquement l'incidence de l'AVC non hémorragique chez 58.599 patients et ont montré un risque relatif significativement abaissé à 0,81 (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% : 0,69-0,94) chez les patients traités par statines (toutes confondues) par rapport à ceux traités par placebo (Tableau I) (19). Les accidents hémorragiques ne sont pas significativement influencés par le traitement par statine (RR: 0,94). L'incidence des AVC mortels n'est pas non plus modifiée par le traitement hypolipidémiant (RR : 0,99). En utilisant une méthode de méta-régression, il n'a pas été possible de mettre en évidence d'éventuelles différences entre les diverses statines. Par contre, la diminution absolue de la concentration de LDL cholestérol sous traitement joue un rôle significatif ( $p=0,02$ ).

Les résultats de cette méta-analyse publiée début 2008 (19) confirment ceux d'une autre méta-analyse parue en 2007 et comportant 26 essais et 100.560 patients (20). Le traitement par statine y diminue significativement le risque des AVC tous confondus (RR = 0,88; IC 95% 0,76-0,91), et plus encore le risque d'AVC ischémiques (RR = 0,79; IC 95% 0,63-0,99), sans diminuer le risque d'accidents hémorragiques (RR = 1,11; IC 95% 0,77-1,11) (Tableau I). La tendance, non significative par ailleurs, à une légère augmentation des accidents hémorragiques fait toujours l'objet de débat (21). De toute façon, comme l'incidence des AVC ischémiques est largement supérieure à celle des AVC hémorragiques (sauf cas particuliers), la balance globale reste largement en faveur d'un traitement par statine. Par ailleurs, certains travaux font état d'un rôle favorable des statines pour prévenir le vasospasme cérébral et limiter les séquelles neurologiques suivant une hémorragie

TABLEAU I. RÉSULTATS DE 6 MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES EN 2007-2008 ET ANALYSANT LES EFFETS DES STATINES POUR PRÉVENIR LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX (AVC) OU LA MALADIE D'ALZHEIMER. LE TABLEAU MONTRE ÉGALEMENT LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SPARCL, LA SEULE RÉALISÉE JUSQU'À PRÉSENT EN PRÉVENTION SECONDAIRE DES AVC.

Références	Population	Nombre d'essais	Nombre de patients	Événements AVC/Démence	Risque relatif	Intervalle confiance 95%	Signification statistique
CTT (2)	Générale	9	65.138	Tous AVC	0,83 (*)	0,78-0,88	Oui
				Ischémiques	0,81 (*)	0,74-0,89	Oui
				Hémorragiques	1,05 (*)	0,78-1,41	Non
O'Regan et al (19)	Générale	42	121.285	Tous AVC	0,84	0,79-0,91	Oui
				Ischémiques	0,81	0,69-0,94	Oui
				Hémorragiques	0,94	0,68-1,30	Non
				Mortels	0,99	0,80-1,21	Non
Henyant et al (20)	Générale	26	100.560	Tous AVC	0,88	0,76-0,91	Oui
				Ischémiques	0,79	0,63-0,99	Oui
				Hémorragiques	1,11	0,77-1,11	Non
CTT (3)	Diabétique	14	18.686	Tous AVC	0,79	0,67-0,93	Oui
Afilalo et al (26)	Agée	9	19.569	Tous AVC	0,75	0,56-0,94	Oui
SPARCL (23)	AVC/AIT	1	2.731	Tous AVC	0,85	0,73-0,99	Oui
				AVC + AIT	0,77	0,67-0,88	Oui
				Hémorragiques	1,25	1,06-1,47	Oui
Zhou et al (32)	Générale	7	NC	Démence	0,77 (**)	0,45-1,30	Non
				Alzheimer	0,81 (**)	0,56-1,16	Non

AIT : ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE. NC : NON CONNU

(\*) Risque relatif exprimé pour une diminution d'1 mmol/l (39 mg/dl) de cholestérol LDL.

(\*\*) Après ajustement pour les facteurs confondants (RR = 0,67; 0,54-0,82 et RR = 0,81; 0,56-1,16, respectivement, avant ajustement)

sous-arachnoïdienne consécutive à une rupture anévrysmale (22).

Dans les deux grandes méta-analyses précitées testant l'effet des statines sur les AVC dans la population générale (19, 20), une seule étude a analysé l'impact d'une statine en prévention secondaire du « stroke », l'étude SPARCL (23). Il s'agit d'une étude particulièrement intéressante puisque les patients recrutés avaient déjà présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) dans les 6 derniers mois, mais n'étaient pas des coronariens connus. Elle a démontré que l'atorvastatine, à raison de 80 mg par jour, diminue significativement les récurrences d'AVC tous confondus (RR = 0,85; IC 95% 0,73-0,99) et d'AVC + AIT (RR = 0,77; IC 95% 0,67-0,88) (Tableau I). Par contre, le risque d'AVC hémorragiques était significativement accru dans le groupe atorvastatine (RR = 1,25; IC 95% 1,06-1,47), mais avec une incidence absolue faible (23). La diminution des AVC atteint 31 % chez les patients qui présentaient une diminution de leur taux de cholestérol LDL d'au moins 50 % sous traitement (24). Ces résultats confirment les observations de l'étude IDEAL comparant l'atorvastatine 80 mg, abaissant le taux de cholestérol LDL à 81 mg/dl, à la simvastatine 20-40 mg, amenant ce taux à 104 mg/dl, chez des patients ayant déjà présenté un

infarctus du myocarde. En effet, dans cet essai clinique, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, en ce compris les « strokes » (critère d'évaluation secondaire), a été significativement réduite dans le groupe recevant le traitement hypolipidémiant le plus énergique (RR= 0,87; p = 0,02) (25). Il n'est pas connu actuellement si le fait d'optimiser la baisse des concentrations de cholestérol total et LDL en combinant de l'ézétimibe à une statine permet de protéger mieux encore les sujets à risque contre les complications coronariennes et cérébro-vasculaires.

Dans une autre méta-analyse publiée récemment et consacrée à 14 essais cliniques randomisés comportant 18.686 patients diabétiques, le traitement par statine a permis de réduire significativement l'incidence des AVC ischémiques (RR = 0,79; IC 95% 0,67-0,93), avec un effet protecteur d'amplitude globalement comparable à la diminution observée pour les infarctus du myocarde et les décès coronariens (RR = 0,78; IC 95% 0,69-0,87) (3). Il en est de même dans une population âgée de 65 à 82 ans, comme démontré dans une méta-analyse publiée début 2008, montrant un RR de 0,75 (IC 95% 0,56-0,94) pour les AVC chez les patients traités par statine par rapport à ceux ne recevant pas de statine alors que le RR correspondant pour les

infarctus non mortels est de 0,76 (IC 95% 0,60-0,89) (26).

L'étude METEOR a révélé que la rosuvastatine, à la dose maximale de 40 mg/jour abaissant remarquablement le taux de cholestérol LDL de 155 à 78 mg/dl, empêche la progression (sans toutefois induire de régression significative) de l'épaisseur intima-media de la carotide chez des sujets d'âge moyen avec une évidence d'athérosclérose carotidienne subclinique, mais avec un score de risque coronarien relativement bas (< 10 % à 10 ans selon l'équation de Framingham) (27). La signification clinique et le rôle éventuel de cet effet dans la protection primaire et secondaire des accidents cérébro-vasculaires ischémiques doivent néanmoins encore être précisés. Ces résultats confirment et complètent ceux d'une méta-analyse montrant que la diminution des taux de cholestérol LDL empêche la progression de l'athérosclérose carotidienne et diminue le risque d'AVC et ce, de façon proportionnelle à l'abaissement des taux de LDL cholestérol (28).

Le rôle des statines à la phase aiguë d'un AVC est plus discuté et a en fait été beaucoup moins bien étudié que dans le décours d'un syndrome coronarien aigu (1). Une étude a montré que l'arrêt de la statine au moment de l'hospitalisation pour un «stroke» aggrave le risque de décès ou d'invalidité entraînant une dépendance lors d'un suivi de 90 jours (19). Par contre, une étude pilote récente étudiant l'efficacité et la sécurité de l'instauration d'un traitement par simvastatine chez 60 patients avec un accident cortical ischémique a rapporté des résultats contrastés: alors que les patients sous simvastatine ont une meilleure évolution que ceux sous placebo au 3<sup>ème</sup> jour, une tendance à une plus grande mortalité et, de façon étonnante, à une plus forte incidence d'infections a été observée (29). Dès lors, un essai clinique plus large est nécessaire pour démontrer l'effet protecteur éventuel de la prescription d'une statine lors d'un AVC ischémique aigu. Cet essai devrait, idéalement, recourir à une statine capable d'abaisser rapidement et fortement la cholestérolémie, tout en combinant des effets pléiotropes favorables comme les effets sur l'agrégation plaquettaire, la fonction endothéliale et l'inflammation, tous susceptibles d'influencer favorablement le métabolisme énergétique d'un cerveau en état d'ischémie (12).

## STATINES ET MALADIE D'ALZHEIMER

Diverses données expérimentales et épidémiologiques ont suggéré qu'il pourrait y avoir un lien entre la maladie d'Alzheimer et le métabolisme

du cholestérol (4, 9). En particulier, il a été montré que des concentrations élevées de cholestérol favorisent la production de peptide bêta-amyloïde dont l'agrégation dans les plaques séniles représente un événement initial dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer (11). Les statines, en diminuant les concentrations de cholestérol, pourraient limiter ce processus. De plus, parmi les effets pléiotropes des statines, plusieurs pourraient contribuer à une action globale positive, en particulier un effet vasculaire endothélial et un effet anti-inflammatoire (11).

Quelques études transversales du début des années 2000 ont comparé des patients sous statine et des patients sans statine et ont montré une moindre prévalence de maladie d'Alzheimer chez les personnes bénéficiant de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, comme nous l'avons rapporté dans un article précédent (15). Ce type de comparaison transversale est cependant toujours dangereux car il expose à de nombreux facteurs confondants qu'il n'est pas toujours possible de neutraliser même en recourant à des analyses statistiques sophistiquées. Force est de constater que les résultats des études longitudinales sont plus hétérogènes et *in fine* non concluants, que ce soit pour freiner l'évolution d'une maladie d'Alzheimer déjà diagnostiquée ou pour retarder, voire empêcher, l'apparition de cette maladie chez des sujets non encore atteints. Certes, une étude pilote («Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment») a montré une amélioration des performances cognitives chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer de sévérité légère à modérée traités par atorvastatine 80 mg par rapport à ceux recevant un placebo après 6 et 12 mois de suivi (30). Cependant, il s'agit là d'une étude réalisée sur un nombre limité de patients avec un suivi relativement court et il conviendra d'attendre, avant de tirer toute conclusion définitive, la publication des résultats de deux études de plus grande envergure : l'une, l'étude CLASP-AD («Cholesterol-Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease») avec la simvastatine (dose de 20 mg, augmentée si nécessaire à 40 mg par jour) chez environ 400 patients suivis pendant 20 mois, l'autre, l'étude LEADe, avec l'atorvastatine 80 mg combinée au donézépil, un inhibiteur de la cholinestérase, (en comparaison avec l'association donézépil-placebo) chez environ 600 patients suivis pendant 80 semaines (6, 31). Ces deux études devraient confirmer si oui ou non une statine est capable de ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer.

Un autre objectif, important s'il en est, est de prévenir la survenue de la maladie d'Alzheimer.



Une méta-analyse récente de 7 essais cliniques indépendants a tenté d'évaluer les effets des statines sur le risque de survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer (32). Après ajustement pour les principaux facteurs confondants connus, l'odds ratio est de 0,77 (IC 95% 0,45-1,30) pour la démence, en général, et de 0,81 (IC 95% 0,56-1,16) pour la maladie d'Alzheimer, en particulier, dans le groupe avec statine par rapport au groupe sans statine. S'il existe une tendance en faveur d'un effet protecteur des statines (qui est même significative en première analyse), les différences n'atteignent pas le seuil de signification statistique après ajustement pour les autres facteurs de risque (Tableau I, partie inférieure). A ce stade, il n'est donc pas possible de conclure de façon formelle quant à un éventuel effet de prévention. Malgré les données fondamentales encourageantes (33), il n'y a, dès lors, pas d'indication évidente de prescription d'une statine dans le seul but de prévenir la survenue (ni de ralentir le décours) d'une maladie d'Alzheimer (34).

Enfin, il est également intéressant d'évaluer la capacité des statines à prévenir le déclin des troubles cognitifs avec l'âge dans une population non atteinte de démence à l'inclusion dans l'étude. Au vu des effets pléiotropes des statines, tous bénéfiques sur le plan vasculaire, et compte tenu du fait que les troubles cognitifs ont souvent une origine vasculaire dans une population caractérisée par une forte prévalence de l'athérosclérose, la question mérite certainement d'être posée. En fait, cette question a été spécifiquement abordée dans deux grandes études de prévention cardio-vasculaire, l'essai clinique PROSPER («PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk») avec la pravastatine 40 mg/jour, particulièrement intéressante puisque réalisée spécifiquement chez le sujet âgé de plus de 70 années (35), et la Heart Protection Study avec la simvastatine 40 mg/jour, en particulier dans une sous-population avec antécédents d'AVC (36). Dans les deux cas de figure, les résultats n'ont pas été concluants : en effet, durant les 3 et 5 ans, respectivement, de suivi clinique, aucune différence de déclin cognitif n'a été observée entre les patients sous statine et ceux sous placebo. Les résultats en termes de prévention primaire (patients indemnes de maladie d'Alzheimer au départ) sont donc décevants. Cette absence d'effet significatif pourrait éventuellement s'expliquer par les caractéristiques de la population sélectionnée, par une durée de suivi (3-5 années) insuffisante ou par le recours à une statine avec une action hypocholestérolémiante non suffisamment agressive (6).

## CONCLUSION

Les statines ont représenté une avancée majeure dans la prévention de la maladie coronarienne et de ses complications. La multiplicité des effets pléiotropes attribués à cette classe pharmacologique laisse entrevoir de nouvelles indications potentielles. La prévention des AVC ischémiques est maintenant bien démontrée. Si la preuve a été plus lente à apporter, en raison d'un nombre d'événements moins élevé que les accidents coronariens, l'amplitude de l'effet protecteur observé est du même ordre de grandeur, ainsi que démontré dans plusieurs méta-analyses récentes, support même de la médecine factuelle (37). Comme dans le cas de la maladie coronarienne, le rendement de la protection cérébro-vasculaire est surtout élevé en prévention secondaire, avec un nombre de sujets à traiter pour éviter une récurrence d'accident beaucoup plus bas qu'en prévention primaire pour éviter un premier événement. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, même si le rationnel physiopathologique paraît de mieux en mieux étayé, les résultats des études publiées restent mitigés et il conviendra d'attendre les résultats de quelques grandes études en cours avant de pouvoir conclure de façon définitive si un traitement par statine est capable de prévenir ou de ralentir l'évolution de cette maladie neuro-dégénérative qui représente un problème croissant de santé publique au vu du vieillissement de la population.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Radermecker RP, De Flines J, et al.— Actua-lités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. — 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**, 1267-1278.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. — Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008, **371**, 117-125.
4. Buhaescu I, Izzedine H.— Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem*, 2007, **40**, 575-584.
5. Reid PC, Urano Y, Kodama T, Hamakubo T.— Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J Cell Mol Med*, 2007, **11**, 383-392.
6. Miida T, Takahashi A, Ikeuchi T.— Prevention of stroke and dementia by statin therapy : experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol Ther*, 2007, **113**, 378-393.
7. Cimino M, Gelosa P, Gianella A, et al.— Statins : multiple mechanisms of action in the ischemic brain. *Neuro-scientist*, 2007, **13**, 208-213.

8. Rajanikant GK, Zemke D, Kassab M, Majid A.— The therapeutic potential of statins in neurological disorders. *Curr Med Chem*, 2007, **14**, 103-112.
9. Canevari L, Clark JB.— Alzheimer's disease and cholesterol: the fat connection. *Neurochem Res*, 2007, **32**, 739-750.
10. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al.— Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, **69**, 878-885.
11. Höglund K, Blennow K.— Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 2007, **21**, 449-462.
12. Zipp F, Waiczies S, Aktas O, et al.— Impact of HMG-CoA reductase inhibition on brain pathology. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, **28**, 342-349.
13. Reiss AB, Wirkowski E.— Role of HMG-CoA reductase inhibitors in neurological disorders : progress to date. *Drugs*, 2007, **67**, 2111-2120.
14. Sadzot B, Hans G, Bottin P, Moonen G.— Des statines pour le cerveau ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 621-627.
15. Scheen AJ, Sadzot B.— Quelles indications pour les statines hormis le traitement de l'hypercholestérolémie ? *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1954-1959.
16. Prospective Studies Collaboration.— Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*, 2007, **370**, 1829-1839.
17. Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, et al.— Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*, 2007, **24**, 170-182.
18. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al.— Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*, 2007, **69**, 904-910.
19. O'Regan C, Wu P, Arora P, et al.— Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*, 2008, **121**, 24-33.
20. Henyan NN, Riche DM, East HE, Gann PN.— Impact of statins on risk of stroke : a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 2055-2057.
21. Goldstein LB.— Low LDL cholesterol, statins, and brain hemorrhage. Should we worry ? *Neurology*, 2007, **68**, 719-720.
22. Trimble JL, Kockler DR.— Statin treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 2019-2023.
23. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al, the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators.— High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med*, 2006, **355**, 549-559.
24. Amarenco P.— Atorvastatin in prevention of stroke and transient ischaemic attack. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, **8**, 2789-2797.
25. Scheen AJ.— L'étude IDEAL comparant simvastatine 20-40 mg versus atorvastatine 80 mg en prévention après un infarctus du myocarde : entre deux idées de l'idéal. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 53-59.
26. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al.— Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 37-45.
27. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al for the METEOR Study Group.— Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA*, 2007, **297**, 1344-1353.
28. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al.— Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004, **35**, 2902-2909.
29. Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al.— Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke : a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol*, 2008, **15**, 82-90.
30. Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, et al.— Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006, **185**, 78-86.
31. Kuller LH.— Statins and dementia. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, **9**, 154-161.
32. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M.— Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, **23**, 194-201.
33. Whitfield JF.— Can statins put the brakes on Alzheimer's disease? *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, **15**, 1479-1485.
34. Hoyer S, Riederer P.— Alzheimer disease--no target for statin treatment. A mini review. *Neurochem Res*, 2007, **32**, 695-706.
35. 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.
36. Heart Protection Study Collaborative Group.— Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or high-risk conditions. *Lancet*, 2004, **363**, 757-767.
37. Scheen A.J.— Comment j'explore... Les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 41-46.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.