

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)

H. KULBERTUS (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Les statines réduisent la mortalité et la morbidité coronariennes et cérébro-vasculaires chez les individus d'âge moyen. Leur efficacité et leur sûreté d'emploi chez le sujet âgé n'avaient pas, jusqu'il y a peu, reçu de confirmation formelle. PROSPER est une étude randomisée et contrôlée contre placebo, portant sur 5.804 individus (2.804 hommes et 3.000 femmes), âgés à l'admission de 70 à 82 ans, et sélectionnés parce qu'ils présentaient des antécédents ou des facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires. Leur cholestérol total de départ était de 155-350 mg/dl. Par randomisation, ces sujets reçurent soit 40 mg de pravastatine par jour, soit un placebo. Le suivi moyen fut de 3,2 années.

La comparaison primaire portait sur un critère d'évaluation composite incluant les décès d'origine coronarienne, les infarctus non létaux et les accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non. La pravastatine abaissa le taux de cholestérol LDL de 34% et réduisit de 15 % (IC 95 % : 3 à 26%) l'incidence du critère d'évaluation primaire ($p=0,014$). En analysant ce dernier, il apparut que la fréquence combinée des décès d'origine coronarienne et des infarctus non létaux était significativement abaissée (-19%, $p=0,006$). La mortalité d'origine coronarienne tomba de 24% ($p=0,043$). Aucun bénéfice ne fut, par contre, observé sur l'incidence des accidents cérébro-vasculaires, mais la fréquence des accidents ischémiques transitoires fut réduite (-25 %) quoique de façon non significative ($p=0,051$). La pravastatine n'eut aucun effet sur les fonctions cognitives ou l'invalidité. Les cas de nouveaux cancers furent plus fréquents parmi les individus sous pravastatine (+ 25 %; $p=0,020$). Il est possible, cependant, que cette différence soit le seul fait du hasard puisque l'incorporation de ces données dans une méta-analyse réunissant les différentes études relatives à la pravastatine ou aux statines en général ne révéla aucun accroissement du risque cancéreux.

INTRODUCTION

Les statines ont un effet bénéfique connu pour la prévention primaire et secondaire des accidents coronariens et cérébro-vasculaires (1-8). Les études démontrant leur efficacité ont été plus particulièrement réalisées chez des sujets de sexe masculin et d'âge moyen.

La question de savoir si les statines exercent également un effet favorable chez les personnes âgées n'avait pas, jusqu'il y a peu, reçu de réponse claire. Certains ont mis en doute l'existence d'une relation nette entre le risque d'accidents coronariens et l'hypercholestérolémie chez le vieillard (9, 10). L'accident vasculaire cérébral, une cause importante de mortalité et de morbidité d'origine cardio-vasculaire chez les personnes âgées, semble plus lié à l'hyperten-

THE PROSPER STUDY (PROSPECTIVE STUDY OF PRAVASTATIN IN THE ELDERLY AT RISK)

SUMMARY : Statins reduce coronary and cerebrovascular mortality and morbidity in middle-aged individuals. Until recently, their efficacy and safety in elderly people had not yet been firmly established.

PROSPER was a controlled, randomised study involving 2,804 men and 3,000 women aged 70-82, with a history of, or risk factors for cardiovascular disease. Their baseline cholesterol level was 135-350 mg/dl; they were randomised to either 40 mg pravastatin per day, or matching placebo. Average follow-up was 3,2 years. The primary endpoint was a composite of coronary death, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke. Pravastatin lowered LDL-cholesterol (- 34 %), and reduced the incidence of the primary endpoint (- 15 %; CI 95 % : 3-26 %; $p=0,014$). Coronary death and non-fatal myocardial infarction risk was also reduced (-19 %; $p=0,006$), and mortality from coronary disease fell by 24 % ($p=0,043$). The risk for stroke, however, was unaffected ($p=0,8$), whereas the incidence of transient ischemic attacks was reduced by 25 %, which was (marginally) insignificant ($p=0,051$). Pravastatin had no effect on cognitive functions or incapacity. New cancers were more frequent amongst pravastatin-treated individuals (+ 25 %; $p=0,020$). However incorporation of this new data in a meta-analysis of all pravastatin and all statin trials revealed no overall increase of cancer risk.

KEYWORDS : *Cancer - Cholesterol lowering agents - Cognitive functions - Coronary heart disease - Pravastatin - Statins - Stroke*

sion artérielle qu'aux dyslipémies (11). Enfin, chez les plus âgés, les taux de cholestérol plasmatique bas sont même associés à un accroissement de mortalité (10, 12).

En juillet de cette année, la Protection Heart Study (6), que nous avons résumée dans cette revue (7), montrait que, chez des sujets à haut risque, la simvastatine, à raison de 40 mg/j, gardait une action protectrice considérable contre l'apparition d'événements cardio-vasculaires majeurs même chez des personnes âgées de 75 à 80 ans à l'admission et, donc, de 80 à 85 à la fin de l'étude.

Un nouvel essai, portant, cette fois, sur la pravastatine (étude PROSPER) vient d'être présentée le 17 novembre 2002 à l'American Heart Association (Chicago) et a fait l'objet d'une publication dans le Lancet du 23 novembre 2002 (13). Son but était de vérifier que le traitement par la pravastatine réduit le risque d'accident coronarien, d'accident vasculaire cérébral, de détérioration des facultés cognitives et d'incapacité chez des personnes âgées ayant déjà souffert d'une affection cardio-vasculaire (prévention secondaire) ou à haut risque d'en développer une (prévention primaire). Le suivi fut d'un

(1) Professeur Emérite ULg, (2) Professeur ULg, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine Interne Générale, CHU Liège.

minimum de trois ans, ce qui peut paraître assez court, mais fut considéré, par les concepteurs de l'étude, comme une durée raisonnable compte tenu de l'âge des patients. L'étude a été effectuée dans trois centres situés en Ecosse, en Irlande et aux Pays-Bas.

PATIENTS ET MÉTHODES

Le recrutement, effectué entre décembre 1997 et mai 1999, a sélectionné des individus, hommes et femmes, âgés de 70 à 82 ans, ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire (coronaire, cérébrale ou périphérique) ou un risque accru de ce type d'affection en raison d'un tabagisme, d'une hypertension artérielle ou d'un diabète sucré. Leur taux de cholestérol total devait se situer entre 155 et 350 mg/ml et leurs triglycérides à moins de 200 mg/ml. Ces sujets furent soumis, pendant quatre semaines, à une période d'essai pendant laquelle ils reçurent un placebo en simple aveugle; ils subirent, de plus, différents tests psychotechniques. Les individus qui firent preuve d'une observance insuffisante lors de la prise du placebo ou chez lesquels les tests révélèrent une détérioration des fonctions cognitives furent écartés.

Les patients furent, alors, randomisés en deux groupes qui, en double aveugle, reçurent l'un 40 mg de pravastatine par jour et l'autre, un placebo. Les patients furent revus tous les trois mois.

La comparaison primaire programmée portait sur un critère composite ("combined endpoint") comportant les décès d'origine coronarienne (établie ou suspecte), les infarctus myocardiques non létaux, et les accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non. Des comparaisons secondaires inclurent l'analyse séparée des accidents coronariens et cérébro-vasculaires. De plus, le critère primaire de comparaison fut non seulement appliqué à l'ensemble de la cohorte, mais aussi à des sous-groupes spécifiques de la population étudiée : hommes *versus* femmes, patients avec *versus* sans antécédents d'affection vasculaire. Enfin, des comparaisons tertiaires prirent en considération les accidents ischémiques transitoires, les invalidités et les fonctions cognitives. Il fut aussi décidé *a priori* que l'intensité d'un éventuel bénéfice serait mise en relation avec le niveau des facteurs de risque à l'admission. Les prévisions statistiques des concepteurs de l'étude leur permirent de déterminer que l'échantillon devait comporter +/-5.500 individus (3.000 hommes et 2.500 femmes) et un nombre égal de sujets recrutés en raison de

tion secondaire) et de sujets recrutés en raison d'un risque cardio-vasculaire élevé (prévention primaire).

RÉSULTATS

Le screening initial porta sur 23.770 individus dont 16.714 furent exclus d'emblée parce qu'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion ou refusaient de participer. 7.056 furent donc soumis au mois d'essai sous placebo et aux tests psychotechniques. 1.252 durent être écartés à ce stade. Il restait ainsi 5.804 individus dont 2.891 reçurent par randomisation la pravastatine et 2.913, le placebo. Les deux groupes étaient fort similaires en ce qui concerne les données de départ (tableau I). La durée de suivi fut en moyenne de 3,2 années (écarts : 2,8-4,0).

L'observance thérapeutique évaluée à partir du comptage des pilules fut de 94 %, tant dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Le nombre de patients ayant commencé, en dehors du protocole d'étude, un traitement par une statine fut de 131 (5 %) dans le groupe pravastatine et de 277 (10 %) dans le groupe placebo. Au suivi de trois mois, on observa, dans le groupe sous pravastatine et par rapport au groupe placebo, une diminution du cholestérol LDL de 32 % en moyenne. Le cholestérol HDL avait augmenté de 5 % et les triglycérides baissés de 12 %. A la deuxième visite annuelle post-randomisation, la diminution du cholestérol LDL était toujours de 33 % chez les sujets avec une bonne observance thérapeutique.

La pravastatine a réduit de 15 % le risque du critère d'évaluation primaire composite (473 cas, soit 16,2 %, dans le groupe placebo *versus* 408 cas, soit 14,1 %, dans le groupe traité, $p=0,014$). Si l'on considère séparément les accidents coronariens, on note une réduction de 19% (10,1%

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES DEUX GROUPES AU DÉPART DE L'ÉTUDE (RÉF. 13)

	Placebo n=2913	Pravastatine n=2891
Age (années)	75,3	75,4
Sexe Féminin (%)	52	52
Antécédents d'affection vasculaire, n (%)	1.259 (43,3)	1.306 (45,2)
Tabagisme (actuel), n (%)	805 (27,6)	753 (26,0)
Hypertension artérielle, n (%)	1.793 (61,6)	1.799 (62,2)
PAS / PAD moyenne (mmHg)	154,6 / 83,9	154,7 / 83,6
Diabète, n (%)	320 (11)	303 (10,5)
<i>Profil lipidique :</i>		
Cholestérol total (mg/dl)	221	221
Cholestérol HDL (mg/dl)	50	50
Cholestérol LDL (mg/dl)	147	147
Triglycérides (mg/dl)	133	133

dans le groupe traité et 12,2 % dans le groupe placebo; $p=0,006$); par contre, aucun effet n'est discerné au niveau des accidents vasculaires cérébraux (4,5% *versus* 4,7 %; $p=0,81$). Les accidents ischémiques transitoires, par contre, sont réduits de 25% sous pravastatine, mais cette différence ($p=0,051$) n'atteint pas, de peu, le niveau de signification statistique. Le risque de mortalité d'origine coronarienne fut réduit dans le groupe pravastatine (-24%; $p=0,043$); par contre, aucune différence n'est apparue en ce qui concerne la mortalité de toutes causes (tableau II).

La protection à l'égard du critère d'évaluation principal parut, à première vue, plus élevée chez l'homme que chez la femme et plus en prévention secondaire qu'en prévention primaire. Une analyse attentive de ces interactions ne révéla pourtant aucune différence significative entre les sous-groupes. Aucune relation entre variations du cholestérol LDL et risque coronaire ou efficacité thérapeutique ne fut mise en évidence. C'est, en fait, dans le tiers où le cholestérol HDL était le plus bas que le bénéfice majeur fut noté et, là, de façon significative ($p=0,0069$). Aucune protection particulière ne fut observée chez les fumeurs ou les hypertendus, et les diabétiques étaient trop peu nombreux pour permettre une appréciation propre à ce groupe.

Aucune protection contre la dégradation des fonctions cognitives ne put être démontrée.

En ce qui concerne les effets secondaires, aucun cas de rhabdomyolyse ne fut rapporté et les myalgies furent aussi nombreuses dans le groupe placebo (36 cas) que dans le groupe traité (32 cas).

Par contre, le nombre de cas de nouveaux cancers fut de 25% plus élevé dans le groupe traité par pravastatine (8,5% [$n=245$]) que dans le groupe placebo (6,8% [$n=199$]; $p<0,05$). Il faut

cependant remarquer que l'incidence des nouveaux cancers resta inférieure à celle attendue en fonction de l'âge. De plus, aucune localisation ne montra de prépondérance suspecte. Enfin, les auteurs se sont livrés à une méta-analyse (tableau III) de la fréquence des cancers dans les études préalables, randomisées et contrôlées contre placebo, impliquant l'utilisation de la pravastatine ou d'une statine en général pendant une durée minimale de 3 ans. Aucun risque accru de cancer ne fut, de la sorte, mis en évidence. Les auteurs concluent, dès lors, que le plus grand nombre de cancers observés dans le groupe soumis au traitement par pravastatine est probablement le résultat d'un hasard qui aurait conduit au recrutement de sujets porteurs de néoplasie occulte.

DISCUSSION

Depuis les études antérieures consacrées à l'effet protecteur des statines contre les accidents cardio-vasculaires (1-8), on admet, grosso modo, qu'une diminution de 1 mmol/l (± 38 mg /dl) de la concentration du cholestérol LDL pendant 5 ans induit une réduction de 25 % du risque d'accidents coronaires et vasculaires cérébraux et des procédures de revascularisation. L'étude PROSPER (13) se différencie des précédentes par plusieurs aspects. D'abord, elle intéresse des sujets plus âgés; ensuite, elle poursuit à la fois des buts de prévention primaire et secondaire - tout comme dans HPS (6) - et enfin, la durée de son suivi est plus brève.

L'étude a démontré que le traitement par pravastatine, pendant trois ans, de sujets âgés en moyenne de 75 ans à l'admission et à risque élevé d'accident cardio-vasculaire, a entraîné une réduction relative de 15 % (IC à 95 % = 3-26) du risque d'un critère d'évaluation primaire

TABLEAU II. COMPARAISON DES ÉVÉNEMENTS DANS LE GROUPE PLACEBO ET DANS LE GROUPE PRAVASTATINE DE L'ÉTUDE PROSPER.

	Placebo (n = 2.913) n (%)	Pravastatine (n = 2.891) n (%)	Rapport de probabilité IC 95 %	p
Critère principal				
Evaluation composite (*)	473 (16,2)	408 (14,1)	0,85 (0,74-0,97)	0,014
Critères secondaires				
Décès CV et infarctus non mortels	356 (12,2)	292 (10,1)	0,81 (0,69-0,94)	0,006
AVC fatals ou non	131 (4,5)	135 (4,7)	1,03 (0,81-1,31)	0,81
Autres critères				
Tout événement cardio-vasculaire	523 (18,0)	454 (15,7)	0,85 (0,75-0,97)	0,012
Accident ischémique transitoire	102 (3,5)	77 (2,7)	0,75 (0,55-1,00)	0,051
Mortalité coronarienne	122 (4,2)	94 (3,3)	0,76 (0,58-0,99)	0,043
Mortalité globale	306 (10,5)	298 (10,3)	0,97 (0,83-1,14)	0,74
Cancers				
Tout événement	199 (6,8)	245 (8,5)	1,25 (1,04-1,51)	0,020
Décès	91 (3,1)	115 (4,0)	1,28 (0,97-1,68)	0,082

(*) Critère d'évaluation composite incluant les décès d'origine coronarienne, les infarctus non létaux et les accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non

combinant les décès d'origine coronarienne, les infarctus du myocarde non létaux et les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non. Cette réduction peut certes paraître faible par comparaison aux 25 % cités plus haut. Toutefois, comme le font remarquer Collins et Armitage (14), la différence peut être le résultat du seul hasard puisque l'intervalle de confiance allait, rappelons-le, de 3 à 26 %, ce qui comprend, en effet, la valeur de 25 %. De plus, les études précédentes, d'une durée générale de 5 ans, avaient observé un effet bénéfique moindre au cours de la première année de traitement. La durée de PROSPER ne fut que de trois ans; l'influence de la première année pourrait donc avoir "dilué" le résultat favorable moyen.

Une autre surprise de l'étude PROSPER fut de constater une absence totale d'efficacité sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ceci est surprenant, car, dans HPS (6, 14), qui comporta plus de 1.000 participants ayant fait au moins un AVC en cours d'étude, une réduction significative de la fréquence des AVC était déjà démontrable trois ans après l'instauration de la statine (- 25 % environ, $p < 0,0001$; différence comparable à celle rapportée pour les événements coronariens). De plus, dans le groupe âgé de 70-80 ans à l'admission, le risque d'AVC à 5 ans était significativement plus bas dans le groupe traité (5,8 %) que dans le groupe placebo (8,2 %; $p = 0,0003$). On pourrait être tenté de voir dans ces différences une supériorité de la simvastatine vis-à-vis de la pravastatine. Il faut cependant être extrêmement prudent avant de tirer pareille conclusion de la comparaison indirecte rétrospective d'études différentes et seule une étude prospective comparative directe autoriserait ce type de conclusion. En effet, rappelons que la mesure de l'effet observé dans une étude dépend non seulement de l'efficacité intrinsèque de la molécule testée, mais aussi des caractéristiques de la population étudiée (notamment du risque de base pour ce qui concerne le critère d'évaluation considéré) et des conditions de suivi propre à chaque étude (méthode d'évaluation, durée du suivi, ...) (15). A titre indicatif, la pravastatine était associée à une réduction de 22 % du risque d'accident vasculaire cérébral dans l'étude LIPID (5), soit une valeur proche de la diminution observée dans HPS (6), et cet effet de prévention était particulièrement marqué chez les sujets âgés de plus de 62 ans (16). Les auteurs de PROSPER (13) suggèrent que leurs résultats sont liés au délai nécessaire pour qu'une protection de la pravastatine à l'égard des AVC ait le temps de se manifester. Ils font aussi remarquer que le nombre total d'AVC

observés au cours de leur étude ne fut que 135 [4,7 %] dans le groupe pravastatine et 131 [4,5 %] dans le groupe placebo). Ces chiffres n'atteignaient qu'approximativement la moitié des prévisions et, de la sorte, la puissance statistique réelle de l'étude pour détecter une réduction de 20 % ne fut que de 41 % (13). Notons encore que le nombre d'accidents ischémiques transitoires montrait une diminution à la limite de la signification ($p = 0,051$) dans le groupe traité (77 [2,7 %]) par comparaison au groupe placebo (103 [3,5 %]). Aucun effet sur l'évolution des fonctions cognitives ne fut mis en évidence, ce qui confirme les conclusions de HPS (6), et laisse à croire que les résultats favorables obtenus antérieurement, dans le domaine de la démence, au cours d'études observationnelles effectuées au sein de groupes de patients traités par statines étaient de nature artéfactuelle (14).

Reste alors le problème des cancers. Certes, l'incidence des nouveaux cancers est plus élevée dans le groupe pravastatine que dans le groupe placebo, mais ces cas furent, en majorité, diagnostiqués peu de temps après l'admission dans l'étude et aucune localisation préférentielle ne fut relevée, deux données en faveur de l'hypothèse d'un phénomène lié au hasard (14). Une tendance similaire fut notée dans LIPID (5). Les auteurs de l'étude PROSPER (13) ont réalisé une méta-analyse complétant une autre analyse systématique récente à propos de cette problématique des cancers (17). Elle reprend toutes les études importantes basées sur les statines en général, et la pravastatine en particulier, et les résultats en sont rassurants, tout comme l'étaient les résultats de HPS (6) (tableau III). Il n'en reste pas moins qu'il convient de garder l'attention en éveil et que les méta-analyses programmées par les "Cholesterol Treatment Analysts" seront sûrement bienvenues (18).

TABLEAU III. MÉTA-ANALYSE DE L'INCIDENCE DU CANCER DANS LES GRANDES ÉTUDES DES STATINES (RÉF. 13)

	Statines	Placebo
Études Pravastatine (WOSCOPS; CARE; LIPID; PROSPER)		
N cancers/ N cas	912/12.786	865/12.786
Risque relatif	1,06	$p = 0,20$
	95 % IC : 0,96-1,17	
Études des autres statines (AFCAPS/TexCAPS; 4S; LIPS; HPS)		
N cancers/ N cas	1.170/16.638	1.176/16.624
Ensemble des études de toutes les statines		
N cancers/ N cas	2.082/29.424	2.041/29.410
Risque relatif	1,0	$p = 0,32$
	95 % IC : 0,96-1,09	

CONCLUSIONS

PROSPER est une étude importante. C'est la seule étude de statine qui se soit adressée spécifiquement et exclusivement à des personnes âgées. Elle nous confirme dans notre opinion que la stratégie de prévention des risques cardiovasculaires applicable aujourd'hui chez les sujets d'âge moyen l'est aussi désormais chez les sujets âgés où elle procure un bénéfice indiscutable. De plus, est à nouveau mise en évidence la nécessité, lorsqu'il s'agit de décider la mise en train d'un traitement par statine, de prendre en compte une évaluation globale du risque plutôt que de se baser sur la seule mesure du cholestérol ou un lipidogramme. De toute évidence, l'effet bénéfique n'est que peu influencé par les valeurs initiales du cholestérol ou de ses formes LDL et HDL.

Disons-le sans détour toutefois, cette étude n'a pas apporté des résultats aussi marquants qu'espérés, particulièrement en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux. La raison en est, au moins, double. D'abord, les spécificités du protocole ont, en raison de l'âge des patients à l'admission, limité la durée du suivi à 3 ans. Ensuite, les concepteurs de l'étude avaient établi leur projet en prévoyant une fréquence d'AVC de 8 %; dans la réalité, elle fut voisine de 4,5 % seulement. On peut donc dire d'emblée que les conditions n'étaient pas optimales pour mettre en évidence les effets recherchés.

Il est certes frustrant qu'à chaque question un peu embarrassante comme celles relatives à l'ampleur réduite du bénéfice observé ou l'absence d'action sur les accidents vasculaires cérébraux, on soit confronté à la réponse qu'un suivi un peu plus long aurait, sans doute ou peut-être, permis une conclusion différente et plus favorable. *A posteriori*, la sélection de la durée de trois ans de suivi, qui tenait compte de l'âge à l'admission, n'apparaît pas avoir été le meilleur choix.

BIBLIOGRAPHIE

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.— Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med*, 1995, **333**, 1301-1307.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye IA, et al.— The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-1009.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.— Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, **279**, 1615-1622.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.— Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med*, 1998, **339**, 1349-1357.
- 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.
- Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
- Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
- Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot HG.— Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people ? 18 year follow-up of the Whitehall Study. *BMJ*, 1991, **303**, 89-92.
- Weverlin-Rijnsburger, Blauw GJ, Lagaay AM, et al.— Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 1997, **350**, 1119-1123.
- Prospective studies collaboration.— Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, 1995, **346**, 1647-1631.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K et al.— Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program : a cohort study. *Lancet*, 2001, **358**, 351-355.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al.— on behalf of the PROSPER study group.— Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1623-1630.
- Collins R, Armitage J.— High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. Commentary. *Lancet*, 2002, **360**, 1618-1619.
- Scheen AJ.— La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
- 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.
- Bjerre LM, LeLorier J.— Do statins cause cancer ? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med*, 2001, **110**, 716-723.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.— Protocol for a prospective collaborative review of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol*, 1995, **75**, 1130-1134.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. H. Kulbertus, Avenue Piedboeuf, 12, 4053 Embourg.