

CAD

Notes de lecture : cholestérol et dépression

Les cahiers de l'analyse des données, tome 18, n° 3 (1993),
p. 373-376

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1993__18_3_373_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1993, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

Notes de lecture: CHOLESTÉROL ET DÉPRESSION [CHOLESTÉROL]

Dans *Abstract Cardio* (n°138, 1-er Février 1993; p.7) J. BOZET-CHAHBENDERIAN prend occasion d'un article récemment paru (MORGAN R. E. & coll.: «Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men.», *Lancet*, n°341, 1992; pp.75-79) pour proposer ce thème de 'Polémique': Cholestérol et dépression: quel rapport ?

J.B-CH. annonce, d'abord, que selon l'article de la *Lancet*, "une équipe californienne a révélé une corrélation entre dépression et taux de cholestérol sanguin bas" (i.e.: une corrélation négative entre existence d'un syndrome dépressif et taux de cholestérol sanguin).

Quant à l'échantillon de sujets considéré par MORGAN et coll., nous ne ferons aucune remarque, renvoyant nos lecteurs aux articles cités. En revanche, des analyses de données nous suggèrent de revoir les explications proposées par R.E.M. et J.B-CH..

Voici d'abord une éventualité évoquée par M.F. MULDOOM et coll.(in *British Medical Journal*, 1990): "...la modification du comportement alimentaire ou du mode de vie [pourrait] provoquer des troubles de l'humeur, du comportement ou des fonctions cognitives..." Il nous suffira de citer ici cette réponse lapidaire d'un patient à son médecin, qui lui promettait la guérison au prix d'un régime: «Alors, Nicolas sera un guéri malheureux! »

Dans le *Concours Médical* du 8 Mai 1993, V. LEMAIRE suggère, en conclusion à un bref compte rendu du travail de MORGAN et coll., que "La relation entre hypocholestérolémie et dépression pourrait passer par une action sur le métabolisme de la sérotonine."

Mais l'explication que R.E.M. propose en première intension est: "déficit en cholestérol au niveau des membranes cellulaires cérébrales". Ici, J.B-CH. fait des réserves en rappelant "le fait que, pour l'essentiel, le cerveau obtient le cholestérol qui lui est nécessaire, non pas à partir du cholestérol circulant, mais par synthèse endogène." pour conclure que cela "sans constituer une preuve

formelle... rend... peu vraisemblable l'hypothèse selon laquelle l'abaissement du cholestérol sanguin affecte le métabolisme cérébral.”

Remercions d'abord J.B-CH. de nous préciser l'origine du cholestérol cérébral. Sans donner de références à des sources précises, elle se fonde, sans doute, sur des études où le marquage radio-actif a joué un rôle essentiel.

Une étude, parue en 1985 et reproduite dans le volume *Analyse des Données en Médecine, Pharmacologie et Physiologie clinique* nous a fait connaître la complexité du cycle du cholestérol. Les données, recueillies avec une remarquable minutie, concernent quatre expériences effectuées sur des lots de rats. Dans trois de ces expériences, désignées respectivement sous les titres de 'Absorption', 'Plasma' et 'Hématies', il n'y a pas d'étude directe du métabolisme, mais seulement de la distribution d'une charge de cholestérol marqué, introduite soit dans un repas, soit par injection intraveineuse de plasma ou d'hématies. Dans l'expérience 'synthèse', au contraire, le stimulus est une injection sous-cutanée d'Acétate marqué (précurseur du cholestérol de synthèse).

Dans les quatre expériences, on observe, (d'heure en heure au début; puis avec une moindre fréquence), sur des lots de rats successivement sacrifiés, la distribution du cholestérol marqué (diffusé ou synthétisé). Cette distribution est ventilée en distinguant cholestérol libre et estérifié, dans le Foie, l'Intestin, quatre fractions Plasmatiques (chylomicrons et lipoprotéines de diverses densités), les Hématies (cholestérol libre, uniquement) et la Carcasse. Ce dernier terme désigne tout ce qui n'est pas spécifié dans les autres fractions; mais, selon le biologiste, le tissu nerveux y contribue notablement.

La surprise des auteurs avait été de constater que la distribution asymptotique commune aux trois premières expériences citées, différait de celle propre à l'expérience 'Synthèse'; celle-ci aboutissant à trouver que 85% du cholestérol marqué est à l'état libre (i.e. non estérifié), dans la Carcasse; celles-là 55% seulement.

Le biologiste, concluait en notant que le cholestérol synthétisé ne pouvait avoir une vie fixée faible; car sous cette dernière hypothèse, il se serait distribué comme le cholestérol exogène introduit dans les trois autres expériences; mais il refusait prudemment d'attribuer au résultat une portée générale du fait du caractère particulier du précurseur marqué utilisé (l'acétate).

À la lumière des généralités rappelées par J.B-CH., on voit clairement qu'il y a, d'une part, une réserve (notamment plasmatique) de cholestérol dont la vie fixée est brève, et par conséquent, la distribution est stable; et d'autre part, un cholestérol fixé dont les membranes des cellules nerveuses portent une part essentielle. J.B-CH. peut légitimement refuser que "l'abaissement du cholestérol sanguin affecte le métabolisme cérébral"; mais, en amont du cholestérol sanguin

et du cholestérol cérébral, il y a un métabolisme général, reflété sur les deux composantes, labile et fixée.

Nous étions donc bien fondés de commencer notre exposé, destiné aux statisticiens, par cette mise en garde:

Pour l'homme inquiet de la fin du XX-ème siècle, le cholestérol est une substance nocive, qui, ingérée avec des aliments interdits, passe dans le sang et encrasse le système circulatoire. Pour l'histologiste, le cholestérol est, au premier chef, un constituant indispensable de la matière vivante; et, plus particulièrement, des membranes cellulaires.

Et l'on doit ici s'interroger sur l'innocuité des traitements hypocholestérolémiants; lesquels, modifiant le métabolisme, peuvent avoir des effets délétères sur les membranes des cellules nerveuses. La question, une fois posée, devrait recevoir, assez vite, une réponse, au moins partielle; grâce à des expériences conduites avec la science que nous avons admirée dans les travaux des disciples du regretté Professeur François CHEVALIER. Sans prétendre arrêter le programme de telles expériences, on peut suggérer de répéter, sur des lots de rats soumis à divers traitements hypocholestérolémiants, les observations analysées dans [SYST. CHOL. RAT].

Au delà du "*primum non nocere*" on peut attendre de telles recherches qu'elles révèlent, dans la pathologie dépressive commune, des facteurs inconnus; et suggèrent des traitements antidépresseurs qui jouent non sur les neuro-transmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine...), mais sur l'état général des membranes.

NOTE 1: Un dossier récemment publié (cf. J.-C. MINET et coll.) présente un nouveau médicament, le *Nootropyl*, dont l'effet est décrit comme suit:

"En accélérant le renouvellement des phospholipides membranaires, N. restructure les membranes du système vasculaire et des neurones..."

il apparaît donc que la thérapeutique du système nerveux met d'ores et déjà à contribution des molécules susceptibles d'améliorer l'état des membranes.

NOTE 2: On trouverait sans peine de nombreux produits qui, à l'instar des hypocholestérolémiants ont, outre des effets bénéfiques recherchés, des effets nuisibles qui en sont le corollaire plus ou moins inévitable; et il n'est pas utile de citer de tels exemples. Mais l'occasion s'offre de formuler, sans quitter ce thème, une hypothèse quant aux effets de la *Zidovudine*, dans le traitement des sujets infectés par le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH).

La presse non spécialisée elle-même a récemment rapporté quelques résultats d'un essai franco-britannique "Concorde", ouvert depuis plusieurs années et observant le cours de la maladie chez quelque 2000 sujets séropositifs

bénéficiant de divers traitements. La conclusion serait, en bref, que contrairement à ce qu'on avait cru pouvoir déduire d'un essai antérieur poursuivi pendant moins longtemps, il n'y a aucun avantage à instaurer un traitement précoce par la *Zidovudine*, plutôt qu'un traitement différé jusqu'à l'apparition de certains signes de gravité (e.g. moins de 200 lymphocytes CD4 par mm³; ou baisse très rapide du taux de CD4).

CD4/mm ³ (initial)	≤200		200-500		>500		total	
	Immé	Diff	Immé	Diff	Immé	Diff	Immé	Diff
décès = SIDA	17	16	58	47	19	12	95	76
autres décès	0	1	9	7	7	1	16	9
SIDA ou mort	31	31	111	106	32	32	175	171
ARC, SIDA ou mort	37	39	170	178	53	62	263	284
total des malades	44	59	463	449	358	352	877	872

Examinons le tableau ci-dessus, cité par G. HAROCHE: il apparaît que le traitement immédiat se distingue du traitement différé par un taux plus élevé de décès et un taux plus faible de passage au SIDA *stricto sensu* ou à l'ARC, chez les survivants. D'où l'hypothèse: certains sujets sont victimes de la toxicité, d'ailleurs connue, du produit; à cette réserve près, le traitement immédiat est efficace. Des épreuves statistiques usuelles, il n'y a rien à attendre ici de significatif: mais l'hypothèse suggère de chercher, par l'analyse multi-dimensionnelle du cours de la maladie, des signes précoces qui manifestent une sensibilité très forte de certains patients à la toxicité du produit; le traitement immédiat étant bénéfique pour les autres sujets.

Références bibliographiques

J. BOZET-CHAHBENDERIAN: «'Polémique': Cholestérol et dépression: quel rapport?»; in *Abstract Cardio*, n°138, 1-er Février 1993; p.7.

R. E. MORGAN & coll.: «Plasma cholesterol and depressive symptoms in in older men.»; in *Lancet*, n°341, 1992; pp.75-79.

M.F. MULDOOM & coll.: «Méta-analyse», in *British Medical Journal*,

R. ANFREVILLE, J.-P. BENZÉCRI, Y.L. CHEUNG, Chr. FÉGHALI, Th. MAGOT: «Le système du cholestérol chez le rat: analyse simultanée des réponses à quatre expériences», [SYST. CHOL. RAT], in *CAD*, Vol.X n°4, 1985; et [MC1 n°1], in *Pratique de l'Analyse des Données en Médecine, Pharmacologie et Physiologie clinique*; 1992; édité par STATMATIC, 6/8 Avenue Salvador Allende, 93-804, Épinay sur Seine (tél: 16-1.48.27.05.49).

J.-C. MINET, J.-P. MONNOYE, J.-P. MAISIN, P. LEVIE, S. SELMAN, C. COLPAERT: «La surdité brusque», in *JIM*, n°273, 7 Avril 1973.

G. HAROCHE, entretien avec M. SELIGMAN: «Concorde: Atterrissage fracassant», in *Abstract Hôpital*, n°27, Avril 1993.