

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Risque cardiovasculaire et dépression : interactions et associations dans la cohorte CONSTANCES (CARDIAC)
Coordonnateur scientifique du projet	LEMOGNE Cédric Inserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Equipe 1 « Vulnérabilité aux troubles psychiatriques et addictifs »
Référence de l'appel à projets (année)	Généraliste « Prévention » (2016)

Contexte et objectifs du projet

Contexte

La dépression majeure est l'une des principales causes d'invalidité dans le monde et est associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire. Les mécanismes sous-jacents de cette association restent mal compris. Les études antérieures pourraient avoir négligé certains facteurs de confusion ou de médiation potentiels, comme certains comportements dangereux pour la santé, notamment régime alimentaire à risque et manque d'activité physique, ainsi que le rôle modérateur du statut socioéconomique (SSE).

Partenaires du projet

Equipes associées au projet initial :

- Equipe n°1 (Cédric LEMOGNE) : Inserm U894, Equipe 1, Centre Psychiatrie et Neurosciences
- Equipe N°2 (Anna OZGULER) : UMS 011 UVSQ – Inserm « Cohortes en population »
- Equipe N°3 (Jean-Philippe EMPANA) : Inserm U970, Equipe 4, Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris

Partenaires sollicités au cours du projet :

- Pierre MENETON : Inserm U1142 LIMICS, UMR_S 1142 Sorbonne Université, UPMC Université Paris 06, Université Paris 13, France
- Jack SIEMIATYCKI : Ecole de santé publique, Université de Montréal, Canada
- Hermann NABI : Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France
- Nadine HAMIEH, Maria MELCHIOR : Department of Social Epidemiology, INSERM UMR_S 1136, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France

Objectifs

Les objectifs de ce projet étaient d'examiner :

- 1) Les associations transversales entre la dépression et les facteurs de risque cardiovasculaires suivants chez les personnes exemptes de maladies cardiovasculaires : alimentation à risque, obésité, dyslipidémie, diabète, hypertension, fréquence cardiaque au repos, manque d'activité physique, tabac, cannabis et consommation d'alcool.
- 2) Les associations transversales entre la dépression et la présence d'un syndrome métabolique chez les personnes exemptes de maladies cardiovasculaires.
- 3) Les associations transversales entre la dépression et le risque général de maladie coronarienne chez les personnes sans maladie cardiovasculaire.
- 4) Les associations longitudinales entre la dépression au départ et l'incidence du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires au suivi.
- 5) Le rôle potentiel des comportements dangereux pour la santé (régime alimentaire à risque, manque d'activité physique, consommation de tabac, de cannabis et d'alcool) ou des psychotropes dans la médiation ou la confusion de l'association entre dépression et syndrome métabolique, risque cardiovasculaire général ou maladies cardiovasculaires accidentelles (voir objectifs 2, 3 et 4).
- 6) Le rôle modérateur potentiel du SSE sur les associations entre la dépression et les facteurs de risque cardiovasculaire, le syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire général ou les maladies cardiovasculaires accidentelles (voir objectifs 1, 2, 3 et 4).

Méthodologie utilisée

Le projet a tiré profit des données recueillies dans le cadre de la cohorte Constances (<http://www.constances.fr/>).

Les états dépressifs ont mesurés à l'inclusion par l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D). Les facteurs de risque cardiovasculaire ont été recueillis au moyen de questionnaires et de données biométriques et biologiques issues des centres d'examens de santé. La dyslipidémie, le diabète et l'hypertension ont été définis à partir des auto-déclarations (questionnaires, médicaments) et des mesures biologiques.

Concernant les objectifs 1, 3 et 6, le risque cardiovasculaire général a été calculé selon le score de Framingham calibré en 2008 et l'équation française du risque de coronaropathie à 10 ans. L'association entre symptômes dépressifs et risque cardiovasculaire calculé a été examinée parmi les participants exempts de maladies cardiovasculaires à l'inclusion avec un modèle linéaire général ou une régression logistique binaire pour les variables continues ou binaires. Le rôle modérateur de trois indicateurs du SSE a été examiné : éducation, statut professionnel et revenu. En raison d'une interaction significative (et anticipée) entre les symptômes dépressifs et le SSE, des analyses stratifiées ont été effectuées pour décrire cette interaction en détail (voir étude n°1).

Concernant les objectifs 1, 2 et 5, le syndrome métabolique a été défini selon les critères révisés du NCEP ATP III en 2005 et une analyse en composantes principales a permis de décrire les habitudes alimentaires à partir d'un questionnaire qualitatif sur la fréquence alimentaire. Le rôle médiateur de l'alimentation et de l'activité physique sur l'association entre dépression et syndrome métabolique a ensuite été quantifié à l'aide d'une équation structurale (voire étude n°2).

Concernant l'objectif 4, la validation des événements cardiovasculaires incidents au cours du suivi de la cohorte Constances était encore en cours au moment de la rédaction de ce rapport. Cet objectif a donc été poursuivi à partir des données de la cohorte Gazel (voire étude n°3).

Principaux résultats obtenus

Etude n°1 : La dépression est d'autant plus fortement associée au risque coronarien chez les hommes que ceux-ci ont un statut professionnel bas.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication dans une revue internationale à comité de lecture (Wiernik et al. *Int J Cardiol* **2018**;262:99-105).

Parmi 34 836 participants actifs de la cohorte CONSTANCES (16 221 hommes, âge moyen [ET] : 44,0 [10,4] ans), le risque estimé de coronaropathie à 10 ans était de 16,9 % chez les hommes et de 1,8 % chez les femmes. Chez les hommes, le risque accru de coronaropathie chez ceux qui présentaient des symptômes dépressifs (par rapport à ceux qui n'en présentaient pas) était plus prononcé à mesure que leur statut professionnel diminuait, soit 0,65 % [intervalle de confiance à 95 % : -0,57 ; 1,88], 1,58 % [0,50 ; 2,66] et 3,19 % [1,30 ; 5,07] de risque en plus chez ceux dont le statut professionnel était élevé, moyen et bas respectivement (p d'interaction = 0,01). En revanche, la modification de l'association entre dépression et risque estimé de coronaropathie à 10 ans selon le niveau de scolarité ou le revenu du ménage était moins évidente, malgré des tendances similaires. Chez les femmes, aucune modification d'effet n'a été constatée, quel que soit l'indicateur du SSE. Ce résultat suggère que les hommes ayant un statut professionnel relativement moins élevé (employés, ouvriers) présentent une association plus importante entre la dépression et le risque coronarien, ce qui en fait une population-cible pour des interventions de prévention primaire et secondaire.

Etude n°2 : Alimentation et activité physique expliquent partiellement l'association entre dépression et syndrome métabolique

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication dans une revue internationale à comité de lecture (Matta et al., *J Affect Disord* **2018**;244:25-32).

Les données d'inclusion de 64 861 sujets de la cohorte Constances ont été analysées. Un score à la CESD ≥ 19 combiné avec la présence d'une limitation fonctionnelle autodéclarée liées aux symptômes dépressifs a été utilisée pour définir la dépression. Les habitudes alimentaires ont été déterminées à l'aide d'un questionnaire sur la fréquence alimentaire et d'une analyse en composantes principales. L'activité physique a été mesurée à l'aide de trois questions et d'une échelle composite de six points. Les associations entre la dépression et la présence d'un syndrome métabolique (défini selon les critères révisés du NCEP ATP III en 2005) ont été estimées par régression logistique puis équation structurale. L'odds-ratio [intervalle de confiance de 95 %] pour l'association entre la dépression et le syndrome métabolique, en tenant compte de l'âge, du sexe, de la scolarité et du revenu, était de 1,75 [1,57-1,96]. L'analyse de médiation par équation structurale a montré que 23 % de cette association s'expliquait par l'alimentation et l'activité physique, dans une proportion 1/3 versus 2/3. La nature transversale de l'étude justifie que les résultats soient confirmés par des analyses longitudinales mais il suggère que l'alimentation et l'activité physique pourraient expliquer en partie l'association entre les symptômes dépressifs et la dépression. Néanmoins cette explication n'est que partielle et d'autres facteurs (p. ex. facteurs inflammatoires) sont probablement en cause.

Etude n°3 : L'association entre dépression et événements cardiaques est indépendante des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables par un traitement médicamenteux.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication dans une revue internationale à comité de lecture (Hamieh et al. *Int J Cardiol* **2018**. pii: S0167-5273(18)34490-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.013.).

L'objectif principal de cette étude était de tester l'hypothèse selon laquelle l'association entre dépression et risque cardiovasculaire pourrait être plus importante en cas de facteurs de risque cardiovasculaire modifiables par un traitement médicamenteux (hypertension, diabète, dyslipidémie). Faute de validation des événements coronariens survenus dans la cohorte Constances, nous avons testé cette hypothèse chez 10 541 participants de la cohorte Gazel ayant été suivi pendant 20 ans pour les événements cardiaques incidents validés. La dépression a été mesurée à l'inclusion et tous les trois ans avec l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D). Nous avons utilisé des modèles de régression de Cox dépendants du temps pour calculer les rapports de risque (HR) des événements cardiaques associés à la dépression, les principaux facteurs de risque cardiovasculaire traitables (hypertension, diabète et dyslipidémie) et leurs interactions, en tenant compte des caractéristiques démographiques et des autres facteurs de risque. Au cours des 20 années de suivi, 592 cas d'incidents cardiaques ont

été identifiés. La dépression était associée de façon significative aux incidents cardiaques (HR : 1,55 ; P = 0,002), tout comme l'hypertension (HR : 1,49, P = 0,02), le diabète (HR : 2,54, P = 0,001) et les dyslipidémies (HR : 1,55, P = 0,003). Aucune interaction statistiquement significative n'a été observée entre la dépression et l'hypertension, le diabète ou la dyslipidémie en relation avec des incidents cardiaques (tous P \geq 0,16). Ces résultats montrent donc qu'il est peu probable que l'association entre la dépression et les événements cardiaques s'explique par une augmentation de l'impact de l'hypertension, du diabète ou de la dyslipidémie chez les personnes souffrant de dépression. Cette dernière doit donc être considérée comme un facteur de risque à part entière et les mécanismes expliquant son association avec le risque cardiovasculaire faire l'objet d'études spécifiques.

Etude ancillaire : l'association transversale entre la dépression et les régimes végétariens n'est pas spécifique de l'exclusion des produits animaux mais observée avec tous les groupes alimentaires

Les résultats de cette étude ont été acceptés le 29/10/08 pour publication dans une revue internationale avec comité de lecture (*Nutrients*).

Cette étude ancillaire a été suscitée par les résultats de l'étude n°2 illustrant l'importance des liens entre dépression et alimentation. Un régime végétarien est associé à un faible risque de maladies cardiovasculaires et de syndrome métabolique. Cependant, des données récentes ont montré une association positive entre un régime végétarien et la dépression. Non seulement cette association pourrait s'expliquer par l'adoption d'un régime végétarien en raison d'un problème de santé, lui-même responsable de symptômes dépressifs, mais sa spécificité vis-à-vis de l'exclusion des produits d'origine animale n'a pas été examinée. Cette étude ancillaire avait pour objectif d'examiner l'association transversale entre les symptômes dépressifs et les régimes végétariens en tenant compte des facteurs de confusion potentiels, notamment liés à la santé physique, et en remettant en question leur spécificité. Parmi les 90 380 sujets de la cohorte Constances, les symptômes dépressifs ont été définis par un score \geq 19 sur l'échelle *Center of Epidemiologic Studies-Depression* (CES-D) et les types d'alimentation (omnivore, pesco-végétarienne, lacto-ovo-végétarienne, végétalienne) ont été déterminés par un questionnaire de fréquence alimentaire. Les associations entre les symptômes dépressifs et l'alimentation ont été estimées au moyen de régressions logistiques en tenant compte des facteurs sociodémographiques, des autres aliments, de la consommation d'alcool et de tabac, de l'activité physique et des préoccupations liées à la santé. Les analyses de spécificité ont pris en compte l'exclusion de tout autre groupe d'aliments. Les analyses multivariées ont montré une association des symptômes dépressifs avec les régimes pesco-végétariens et lacto-ovo-végétariens (OR [IC à 95 %] : 1,43 [1,19-1,72] et 1,36 [1,09-1,70], respectivement), en particulier en cas de faible consommation de légumineuses (P pour interaction < 0,0001), ainsi qu'avec l'exclusion de tout groupe alimentaire (par exemple 1,37 [1,24-1,25], 1,40 [1,31-1,50] et 1,71 [1,49-1,97] pour la viande, le poisson et les légumes, respectivement). Quel que soit le type d'aliment, le risque de symptômes dépressifs augmentait graduellement avec le nombre de groupes alimentaires exclus (P pour tendance < 0,0001). Cette étude montre donc que les symptômes dépressifs sont associés à l'exclusion de tout groupe alimentaire de l'alimentation, y compris, mais non exclusivement, les produits animaux.
