

ECOLE DOCTORALE : ED420, « Santé Publique Paris Sud-Paris Descartes »

DISCIPLINE : Épidémiologie

THESE DE DOCTORAT

présentée et soutenue publiquement le 14 Janvier 2014

par

Florence PERQUIER

Facteurs hormonaux et anthropométriques associés à la dépression chez la femme en post-ménopause : Résultats de la cohorte E3N

Directeur de thèse : Mme Françoise CLAVEL-CHAPELON

Composition du jury :

Mme Archana SINGH-MANOUX	Président
Mme Marion LEBOYER	Rapporteur
Mme Pascale BARBERGER-GATEAU	Rapporteur
Mme Katia CASTETBON	Examineur
Mme Tasnime AKBARALY	Examineur
Mme Françoise CLAVEL-CHAPELON	Directrice de thèse

RESUME

Titre - Facteurs hormonaux et anthropométriques associés à la dépression chez la femme en post-ménopause : Résultats de la cohorte E3N

Contexte – La dépression est le trouble mental le plus répandu, mais son étiologie et les facteurs de risque qui lui sont associés demeurent encore largement inconnus, notamment en post-ménopause. Une influence des facteurs hormonaux et anthropométriques est fortement suggérée sur le risque de symptômes dépressifs (SDS) mais pourrait être différente selon que les SDS en post-ménopause ont été précédés d'un antécédent de trouble psychologique (SDS récurrents) ou non (SDS isolés).

Objectif – Les données de la cohorte française E3N ont été utilisées pour évaluer les associations entre les facteurs reproductifs endogènes, l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause (THM), les mesures anthropométriques, la corpulence au cours de la vie, et le risque de SDS chez les femmes post-ménopausées.

Résultats – Nos résultats suggèrent que la parité est associée à une diminution de risque, tandis que l'irrégularité des cycles en pré-ménopause et les antécédents de symptômes de la ménopause sont associés à une augmentation de risque de SDS en post-ménopause. Une ménopause plus tardive pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de SDS isolés ou précédés d'un premier trouble en post-ménopause. Notre étude n'a cependant pas mis en évidence d'effet bénéfique à long terme des THM sur les SDS, bien que, chez les utilisatrices en cours, la durée de prise de traitement et la voie orale étaient associées à une diminution de risque de SDS isolé. Un poids ou un indice de masse corporelle élevé n'étaient associés qu'aux SDS récurrents. En revanche, les femmes de plus faible poids ou ayant un faible indice de masse corporelle, mais aussi celles ayant un rapport tour de taille/tour de hanches élevé, avaient un risque augmenté de SDS. Enfin, nos résultats suggèrent que des facteurs anthropométriques précoces, tels qu'un poids de naissance élevé ou une forte corpulence dans l'enfance, peuvent également être associés au risque de SDS isolés en post-ménopause. Les femmes ayant un faible poids de naissance ou dont la corpulence augmentait fortement à la puberté pourraient d'autre part être à risque de SDS récurrents.

Conclusion – Notre étude suggère que les associations entre les facteurs hormonaux et anthropométriques et les SDS en post-ménopause dépendent de l'histoire psychologique des femmes et proposent ainsi de nouvelles hypothèses. Ces résultats demandent cependant à être reproduits dans des études prospectives qui permettraient d'apporter de nouveaux arguments en faveur de la causalité.

Mots clés – **Epidémiologie, post-ménopause, symptômes dépressifs sévères, facteurs reproductifs, traitements hormonaux de la ménopause, facteurs anthropométriques**

ABSTRACT

Title - Hormonal and anthropometric factors associated with depression in postmenopausal women : results from the E3N cohort.

Background – Depression is the most common mental disorder, but its etiology and associated risk factors in postmenopausal women remains largely unknown. A relationship between hormonal or anthropometric factors and severe depressive symptoms (SDS) has been suggested but could vary according to whether postmenopausal SDS are preceded by a psychological disorder (recurrent SDS) or not (isolated SDS).

Objective – We used data from the French E3N cohort to examine the associations of endogenous reproductive factors, the use of menopausal hormone therapy (MHT), different anthropometric measures and body silhouettes throughout life with the risk of SDS in postmenopausal women.

Results – Our results suggest that parity is associated with a lower risk, and that menstrual cycle irregularity and menopausal symptoms are associated with a higher risk of postmenopausal SDS. A later age at menopause could have a beneficial effect on isolated SDS or when SDS are preceded by a first psychological disorder in postmenopause. Our study was not able to show an inverse association between long-term MHT use and SDS, although longer MHT duration or oral MHT could have a beneficial effect on isolated SDS in women who were currently using MHT. A higher weight or body-mass index were only associated with recurrent SDS. However, women with a low weight or a low body-mass index, as well as those with a high waist-to-hip ratio had a higher risk of SDS. Finally, our results suggest that early anthropometric factors, such as a high birth weight or a high body-size in childhood could also be associated with a higher risk of isolated SDS. On the other hand, women with a low birth weight or whose silhouette grew strongly at puberty could be at higher risk of recurrent SDS.

Conclusion – Our study suggest that associations between hormonal and anthropometric factors and postmenopausal SDS could differ according to women psychological history. New results of large prospective studies are warranted to argue for causality.

Keywords - Epidemiology, postmenopause, severe depressive symptoms, reproductive factors, menopausal hormone therapy, anthropometric factors

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame Françoise Clavel-Chapelon, pour avoir répondu favorablement à la demande que je lui ai adressée en 2010 et pour m'avoir accompagnée dans la recherche de financement. Le travail réalisé est le fruit d'un exercice difficile et périlleux, mais malgré mes nombreuses interrogations et démotivations, j'ai apprécié sa patience et sa disponibilité, surtout au cours des tous derniers jours.

Je remercie très sincèrement Mesdames Pascale Barberger-Gateau et Marion Leboyer pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, d'y avoir consacré de leur temps et de leur énergie. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Madame Archana Singh Manoux pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, ainsi qu'à Madame Katia Castetbon et à Madame Tasnime Akbaraly qui ont été en charge d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à l'école doctorale de Santé Publique Paris-Sud, à son directeur, Jean Bouyer, et à Audrey Bourgeois, pour l'attention qu'ils accordent à chaque doctorant, ainsi qu'au ministère de l'Education Nationale et de la Recherche, qui m'a permis de bénéficier d'une allocation doctorale pendant ces trois années de thèse.

Je suis particulièrement reconnaissante à l'ensemble des personnes qui ont participé à ce travail de près ou de loin, notamment à Marie-Christine pour son soutien dans les moments critiques de la fin de thèse. Un grand merci à Sylvie Mesrine pour avoir eu le courage de se plonger dans l'étendue de la littérature scientifique relative à la dépression et pour avoir partagé avec moi bon nombre de ses connaissances. Ces échanges ont sans conteste donné plus de valeur à la discussion de chacun de nos résultats. Je suis également reconnaissante à Marie-Laure Ancelin, Joanne Ryan et Agnès Fournier pour leur grande disponibilité, leurs précieux conseils et leurs suggestions toujours pertinentes qui ont fait la richesse des articles rédigés en commun. Un très grand merci à Jessica Pontary avec laquelle j'ai eu grand plaisir à travailler, à Aude Lasfargues pour son travail sur les deux derniers articles, pour son soutien dans l'adversité des appels d'offres et l'étendue de ses qualités humaines, et surtout à Guy Fagherazzi, sans qui je n'aurais sans doute pas pu aller jusqu'au bout : merci pour tes

encouragements, ton altruisme, et l'énergie contagieuse que tu mets dans n'importe quelle activité.

J'ai eu l'occasion de vivre une aventure tout autant scientifique qu'humaine. J'adresse en cela mes remerciements à l'ensemble de la chaleureuse équipe E3N : à Maryvonne, Lyan, Marie, Rafika et Pascale qui assurent chaque jour la réussite de cette belle aventure ; à Sophie avec qui nous avons partagé, et partagerons encore je l'espère, les moments de doute et de bonheur ; aux « anciens », Pierre, Marina, Gwenaëlle, Marine, Nico, Zohra, Laura et Laura, Anne ; et à tous ceux qui cultivent encore la communication, l'entraide et la bonne humeur dans l'équipe : Céline, Emilien, Alice, Laureen, Antoine, Sébastien, Emilie, Aurélie, Jessica et Nadia. J'adresse une pensée toute particulière à mes irremplaçables collègues de bureau et amis, Guy, Max et Fabou. Vous ne pouvez pas imaginer tout le plaisir que j'ai eu à retrouver chaque jour votre dynamisme, votre humour Patoche et votre imagination débordante! De grands moments également avec les « zuiks » : Laura, Ariane, Fabienne et Claire, que la belle générosité et la bienfaisante légèreté qui vous caractérise ne vous quitte jamais! J'exprime enfin ma profonde gratitude à Michel qui n'a jamais failli en trois ans (ou presque), en dépit des situations de stress ou face à mon habitude de sans cesse garder les fenêtres ouvertes.

De nombreuses personnes ont également apporté, chacun à leur manière, leur pierre à l'édifice qui s'étend bien au-delà de la réalisation de cette thèse. Il me tient à cœur de remercier mes parents Didou et Ange-Marie. Je n'ai pas souvent l'occasion de vous dire combien vous m'avez donné et combien je vous en suis reconnaissante, je suis consciente d'avoir une chance inouïe de vous avoir à mes côtés. J'adresse une pensée à tous les membres de ma famille, qui sont ou ont été, à ceux qui se sont souvent dit que ces études ne se termineraient jamais (vous pouvez l'avouer maintenant), vous avez été présents dans mon esprit à chaque instant.

Je n'oublie pas, bien sûr, les amis de longue date, qui ont toujours été là dans les moments de joie ou plus « baroques » de la vie. Sandy, ma sœur de cœur, dont la présence depuis 24 ans à mes côtés est inestimable, qui me connaît mieux que quiconque et sait pardonner chacun de mes petits travers : tu me permets de retrouver l'esprit de mes 5 ans chaque fois que je te retrouve et je compte bien rajeunir avec toi pendant encore une bonne cinquantaine d'années. La fine équipe (pyromane) du lycée : JS, Alex, JB, Sophie et Anne-Laure (et toutes les pièces rapportées de qualité), chacune de nos retrouvailles est baignée de grand n'importe quoi, surtout quand c'est Sophie qui raconte, quel bonheur! Alors ce prochain voyage ?? Ma grande généreuse Mélissa et son franc-parler, tu me pousses à aller toujours un peu plus loin

dans ce que je suis, peut-être sans le savoir. J'espère pouvoir être là quand tu en auras besoin pour ta propre thèse. Je n'oublie pas que j'ai craché... compte sur moi pour tenir ma promesse. Ludo et Julien, vous n'êtes jamais très loin de chez moi, ça me fait « plum » à chaque Fourchette, chaque apéro et chaque grand moment de danse que nous vivons ensemble! Marcela et Lamiae, j'apprends chaque fois de votre chaleur humaine et je n'ajouterais qu'une chose : vivement remettre les chaussures et les collants ! Vous concernant tous, les mots me manquent et un merci ne suffirait pas. Sachez seulement que vous êtes beaux et que je vous aime. Enfin, un grazie mille ad Plipiñho, ces dernières semaines auraient été bien moroses sans l'irruption journalière de ta joie de vivre, de ta folie, de ta générosité et de ta tendresse : Prête !

Une page se tourne, je suis reconnaissante à ceux qui ont tourné les pages de cette thèse et à ceux qui auront l'occasion de la parcourir.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Article publié

Perquier F, Ryan J, Ancelin ML, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. *Lifetime endogenous reproductive factors and severe depressive symptoms in post menopausal women according to history of psychological disorder: findings from the E3N cohort*. Menopause. 2013;20(11):1154-63. (annexe C).

Articles en révision

Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. *Anthropometry and risk of depression in post-menopausal women: findings from the E3N cohort*. *Journal of Psychosomatic Research*. (Annexe D)

Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. *Body-size throughout life and risk of depression in postmenopausal women: findings from the E3N cohort*. *Obesity*. (Annexe E)

Article en préparation

Perquier F, Fournier A, Ryan J, Ancelin ML, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. *Cross-sectional association between lifetime MHT use and severe depressive symptoms in postmenopausal women from the E3N cohort*.

Communications affichées

Perquier F, Ryan J, Ancelin ML, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. *Association between endogenous reproductive factors and severe depressive symptoms in post menopausal women according to psychological disorder history: findings from the E3N cohort*. Présenté à la conférence « World Psychiatric Association International Congress 2013 », Vienne, Autriche, 27-30 Octobre 2013.

Perquier F, Fournier A, Ryan J, Ancelin ML, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. *Cross-sectional association between lifetime MHT use and severe depressive symptoms in postmenopausal women: findings from the E3N cohort*. Présenté à la conférence « World Psychiatric Association International Congress 2013 », Vienne, Autriche, 27-30 Octobre 2013.

Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. *Association transversale entre les mesures anthropométriques et la dépression chez les femmes postménopausées de la cohorte E3N*. Accepté pour présentation au « Congrès Français de Psychiatrie », Nice, France, 27-30 Novembre 2013.

Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. *Corpulence au cours de la vie et risque de dépression chez la femme post-ménopausée : Résultats de la cohorte E3N*. Accepté pour présentation au « Congrès Français de Psychiatrie », Nice, France, 27-30 Novembre 2013.

Participation à d'autres publications en dehors du cadre de la thèse (relecture critique et préparation des données)

Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, González CA, Buijsse B, Guevara M, van der Schouw YT, Amiano P, Boeing H, Bredsdorff L, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Feskens EJ, Franks PW, Grioni S, Katzke V, Key TJ, Khaw KT, Kühn T, Masala G, Mattiello A, Molina-Montes E, Nilsson PM, Overvad K, Perquier F, Quirós JR, Romieu I, Sacerdote C, Scalbert A, Schulze M, Slimani N, Spijkerman AM, Tjønneland A, Tormo MJ, Tumino R, van der A DL, Langenberg C, Riboli E, Wareham NJ. *The Association Between Dietary Flavonoid and Lignan Intakes and Incident Type 2 Diabetes in European Populations: The EPIC-InterAct study*. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3961-70.

Vermeulen E, Zamora-Ros R, Duell EJ, Luján-Barroso L, Boeing H, Aleksandrova K, Bueno-de-Mesquita HB, Scalbert A, Romieu I, Fedirko V, Touillaud M, Fagherazzi G, Perquier F, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Vicente Argüelles M, Amiano P, Barricarte A, Pala V, Mattiello A, Saieva C, Tumino R, Ricceri F, Trichopoulou A, Vasilopoulou E, Ziara G, Crowe FL, Khaw KT, Wareham NJ, Lukanova A, Grote VA, Tjønneland A, Halkjær J, Bredsdorff L, Overvad K, Siersema PD, Peeters PH, May AM, Weiderpass E, Skeie G, Hjartåker A, Landberg R, Johansson I, Sonestedt E, Ericson U, Riboli E, González CA. *Dietary flavonoid intake and esophageal cancer*

- risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. Am J Epidemiol.* 2013;178(4):570-81.
- Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A, González CA, Bamia C, Trepo E, Nöthlings U, Duarte-Salles T, Serafini M, Bredsdorff L, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Fagherazzi G, Perquier F, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Lukanova A, Floegel A, Boeing H, Lagiou P, Trichopoulos D, Saieva C, Agnoli C, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Weiderpass E, Engeset D, Skeie G, Argüelles MV, Molina-Montes E, Dorronsoro M, Tormo MJ, Ardanaz E, Ericson U, Sonestedt E, Sund M, Landberg R, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Riboli E, Jenab M. *Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study.* *Int J Cancer.* 2013;133(10):2429-43.
- Zamora-Ros R, Ferrari P, González CA, Tjønneland A, Olsen A, Bredsdorff L, Overvad K, Touillaud M, Perquier F, Fagherazzi G, Lukanova A, Tikk K, Aleksandrova K, Boeing H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Dilis V, Masala G, Sieri S, Mattiello A, Tumino R, Ricceri F, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Engeset D, Menéndez V, Travier N, Molina-Montes E, Amiano P, Chirlaque MD, Barricarte A, Wallström P, Sonestedt E, Sund M, Landberg R, Khaw KT, Wareham NJ, Travis RC, Scalbert A, Ward HA, Riboli E, Romieu I. *Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study.* *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):163-76.
- Zamora-Ros R, Rothwell JA, Scalbert A, Knaze V, Romieu I, Slimani N, Fagherazzi G, Perquier F, Touillaud M, Molina-Montes E, Huerta JM, Barricarte A, Amiano P, Menéndez V, Tumino R, de Magistris MS, Palli D, Ricceri F, Sieri S, Crowe FL, Khaw KT, Wareham NJ, Grote V, Li K, Boeing H, Förster J, Trichopoulou A, Benetou V, Tsiotas K, Bueno-de-Mesquita HB, Ros M, Peeters PH, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, Ericson U, Wallström P, Johansson I, Landberg R, Weiderpass E, Engeset D, Skeie G, Wark P, Riboli E, González CA. *Dietary intakes and food sources of phenolic acids in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.* *Br. J. Nutr.* 2013;1-12.
- Vergnaud AC, Norat T, Mouw T, Romaguera D, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van der A D, Agudo A, Wareham N, Khaw KT, Romieu I, Freisling H, Slimani N, Perquier F, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R,

- Ricceri F, Rodríguez L, Molina-Montes E, Amiano P, Barricarte A, Chirlaque MD, Crowe FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Teucher B, Kaaks R, Boeing H, Buijsse B, Johansson I, Hallmans G, Drake I, Sonestedt E, Jakobsen MU, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Skeie G, Braaten T, Lund E, Riboli E, Peeters PH. *Macronutrient Composition of the Diet and Prospective Weight Change in Participants of the EPIC-PANACEA Study*. PLoS ONE. 2013;8(3):e57300.
- Chuang SC, Norat T, Murphy N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Perquier F, Dartois L, Kaaks R, Teucher B, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Gioni S, Sacerdote C, Panico S, Palli D, Tumino R, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Ros MM, Brustad M, Åsli LA, Skeie G, Quirós JR, González CA, Sánchez MJ, Navarro C, Ardanaz Aicua E, Dorronsoro M, Drake I, Sonestedt E, Johansson I, Hallmans G, Key T, Crowe F, Khaw KT, Wareham N, Ferrari P, Slimani N, Romieu I, Gallo V, Riboli E, Vineis P. *Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort*. Am. J. Clin. Nutr. 2012;96(1):164-174.
- Eussen SJ, Nilsen RM, Midttun Ø, Hustad S, IJssennagger N, Meyer K, Fredriksen Å, Ulvik A, Ueland PM, Brennan P, Johansson M, Bueno-de-Mesquita B, Vineis P, Chuang SC, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Perquier F, Overvad K, Teucher B, Grote VA, Trichopoulou A, Adarakis G, Plada M, Sieri S, Tumino R, de Magistris MS, Ros MM, Peeters PH, Redondo ML, Zamora-Ros R, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sonestedt E, Ericson U, Schneede J, van Guelpen B, Wark PA, Gallo V, Norat T, Riboli E, Vollset SE. *North-south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study*. Br. J. Nutr. 2012;1-12.
- Knaze V, Zamora-Ros R, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, Riboli E, van Rossum CT, Bueno-de-Mesquita HB, Trichopoulou A, Dilis V, Tsiotas K, Skeie G, Engeset D, Quirós JR, Molina E, Huerta JM, Crowe F, Wirfäl E, Ericson U, Peeters PH, Kaaks R, Teucher B, Johansson G, Johansson I, Tumino R, Boeing H, Drogan D, Amiano P, Mattiello A, Khaw KT, Luben R, Krogh V, Ardanáz E, Sacerdote C, Salvini S, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Perquier F, González CA. *Intake estimation of total and individual flavan-3-ols, proanthocyanidins and theaflavins, their food sources and determinants in the*

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Br. J. Nutr. 2012;108(6):1095-1108.

Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, Romieu I, Jenab M, Slimani N, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Perquier F, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, von Ruesten A, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Overvad K, Quirós JR, Gonzalez CA, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Key TJ, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Masala G, Vineis P, Tumino R, Sieri S, Panico S, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Wirfält E, Manjer J, Johansson I, Hallmans G, Skeie G, Benjaminsen Borch K, Parr CL, Riboli E, Norat T. *Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study.* Am. J. Clin. Nutr. 2012;96(1):150-163.

Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Aben KK, Büchner FL, Jansen EH, van Gils CH, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M, Perquier F, Kaaks R, Chang-Claude J, Weikert S, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Dilis V, Palli D, Pala V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Huerta JM, Barricarte A, Quirós JR, Sánchez MJ, Buckland G, Larrañaga N, Ehrnström R, Wallström P, Ljungberg B, Hallmans G, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham N, Brennan P, Riboli E, Kiemeny LA. *Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Am. J. Clin. Nutr. 2012;96(4):902-910.

Zamora-Ros R, Agudo A, Luján-Barroso L, Romieu I, Ferrari P, Knaze V, Bueno-de-Mesquita HB, Leenders M, Travis RC, Navarro C, Sánchez-Cantalejo E, Slimani N, Scalbert A, Fedirko V, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, Boeing H, Förster J, Li K, Teucher B, Agnoli C, Tumino R, Mattiello A, Saieva C, Johansson I, Stenling R, Redondo ML, Wallström P, Ericson U, Khaw KT, Mulligan AA, Trichopoulou A, Dilis V, Katsoulis M, Peeters PH, Igali L, Tjønneland A, Halkjær J, Touillaud M, Perquier F, Fagherazzi G, Amiano P, Ardanaz E, Bredsdorff L, Overvad K, Ricceri F, Riboli E, González CA. *Dietary flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.* Am. J. Clin. Nutr. 2012;96(6):1398-1408.

Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, Overvad K, Bredsdorff L, Tjønneland A, Halkjær J, Key TJ, Khaw KT, Mulligan AA, Winkvist A, Johansson I, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Wallström P, Ericson U, Pala V, de Magistris MS, Polidoro S, Tumino R, Trichopoulou A, Dilis V, Katsoulis M, Huerta JM, Martínez V, Sánchez MJ, Ardanaz E, Amiano P, Teucher B, Grote V, Bendinelli B, Boeing H, Förster J, Touillaud M, Perquier E, Fagherazzi G, Gallo V, Riboli E, González CA.. *Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*. Br. J. Nutr. 2012;1-10.

Activité d'enseignement

Chargé de TD/ Encadrement de projets statistiques à l'Ensai (Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'Information), Rennes, 2012.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS.....	5
VALORISATION SCIENTIFIQUE	8
TABLE DES MATIERES	14
ABREVIATIONS	19
LISTE DES TABLEAUX	21
LISTE DES FIGURES.....	22
AVANT-PROPOS	23
INTRODUCTION GÉNÉRALE	24
1 Définitions et prévalence de la dépression	24
1.1 Les critères diagnostiques ou l'approche catégorielle	25
1.2 L'approche « dimensionnelle »	27
1.3 Dépression, persistance et récurrence.....	28
1.4 Prise en charge thérapeutique de la dépression	28
2 Physiopathologie de la dépression	30
2.1 Neurochimie.....	30
2.1.1 Hypothèse de la déficience en monoamines.....	30
2.1.2 Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF).....	33
2.2 Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (ou axe du stress)	33
2.3 Dépression et inflammation	35
3 Facteurs de risque	35
3.1 Génétique et modifications épigénétiques.....	36
3.2 Facteurs de risque cliniques	37
3.3 Facteurs de risque psycho-sociaux et environnementaux	38
3.4 Dépression chez la femme	39
4 Rôle des hormones dans la dépression chez la femme	39
4.1 Les hormones stéroïdiennes sexuelles	39
4.1.1 Androgènes	39
4.1.2 Estrogènes	40
4.1.3 Globuline de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG).....	40
4.1.4 Progestatifs.....	41
4.2 Mode d'action des hormones sexuelles sur l'humeur	41

4.3	Fluctuations hormonales au cours de la vie reproductive et dépression	42
4.3.1	Dépression au cours de la période prémenstruelle	42
4.3.2	Dépression au cours de la grossesse et dépression postpartum	42
4.3.3	Fluctuations hormonales et dépression : un modèle de continuum	44
4.4	Ménopause et dépression.....	44
4.4.1	Vieillesse ovarien et ménopause	44
4.4.2	Dépression au cours de la transition ménopausique	45
4.4.3	Caractéristiques de la ménopause et dépression	47
4.5	Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) et la dépression	48
4.5.1	Les traitements de la ménopause	48
4.5.2	Effet des traitements hormonaux de la ménopause (THM) vis-à-vis de la dépression.....	50
5	Influence de l'anthropométrie dans la dépression.....	52
5.1	Epidémiologie de l'obésité.....	52
5.2	Modifications hormonales et anthropométrie chez la femme en post-ménopause .	54
5.3	Mécanismes en jeu dans le surpoids/l'obésité et la dépression.....	54
5.4	Surpoids, obésité et dépression : une association à double sens	55
5.5	Une association probable avec l'obésité abdominale.....	56
5.6	Corpulence aux différents âges et dépression	57
6	Objectifs de la thèse	58
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....		60
1	La cohorte E3N	60
1.1	Présentation de la cohorte E3N	60
1.2	Le suivi des participantes	60
1.2.1	Recueil des données par questionnaire.....	60
1.2.2	Données de la MGEN.....	62
1.3	Données d'exposition	62
1.3.1	Facteurs reproductifs endogènes	62
1.3.2	Traitements hormonaux de la ménopause	64
1.3.3	Définition des femmes post-ménopausées	64
	Données sur la ménopause	64
	Définition du type et de l'âge à la ménopause	65
1.3.4	Facteurs anthropométriques	66
	Données anthropométrique au cours du suivi de la cohorte	66
	Anthropométrie à la naissance.....	67
	Corpulence aux différents âges.....	68
	Trajectoires de corpulence	68
	Validation des mesures anthropométriques	69
1.3.5	Autres expositions	70
2	Mesures de la dépression.....	73
2.1	La symptomatologie dépressive	73
2.1.1	Fidélité de l'échelle.....	74
2.1.2	Intérêt et limites.....	75
2.2	L'auto-déclaration de dépression ou troubles psychologiques ayant nécessité traitement.....	75
2.3	Définition des cas de SDS « isolés » ou « récurrents ».....	75
2.4	Les bases de remboursement d'antidépresseurs de la MGEN	76

3	Méthodologie statistique.....	76
3.1	Statistiques usuelles	76
3.2	Modélisation statistique.....	77
3.2.1	Modèle logistique.....	77
3.2.2	Modèle multinomial	78
3.2.3	Stratégie de modélisation.....	79
3.2.4	Traitement des valeurs manquantes.....	79
PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N		80
1	Description des données recueillies	80
1.1	Recueil de la symptomatologie sévère avec l'échelle CES-D	80
1.2	Propriétés psychométriques de l'échelle CES-D.....	81
1.3	Reclassement	83
1.4	Caractéristiques des femmes incluses et exclues des analyses	83
1.5	Caractéristiques des femmes selon leur statut dépressif.....	87
1.6	Conséquence de l'exclusion.....	87
PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères		89
1	Introduction.....	89
2	Population d'analyse et modélisation.....	90
3	Résultats.....	91
3.1	Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS.....	91
3.2	Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS isolés ou récurrents	93
3.3	Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS récurrents en fonction de la période de survenue des premiers troubles psychologiques.....	95
3.4	Analyses complémentaires et analyses de sensibilité	98
4	Discussion.....	98
4.1	Hypothèses psychologiques et biologiques.....	101
4.2	Forces et limites de l'étude	101
PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères.....		103
1	Introduction.....	103
2	Population d'analyse et modélisation.....	104
3	Résultats.....	105
3.1	Caractéristiques de la population d'étude.....	105
3.2	Association entre l'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents	108
3.3	Association entre la durée d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents.....	110

3.4	Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents	110
3.5	Association entre le type de THM et le risque de SDS isolés ou récurrents	111
3.6	Association entre l'utilisation des THM, la durée d'utilisation et le risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause	113
3.7	Association entre la voie d'administration des THM et le SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause	115
3.8	Association entre le type de THM et le risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause	115
3.9	Analyses complémentaires et analyses de sensibilité	117
4	Discussion.....	118
4.1	Relation entre l'utilisation des THM et le risque de SDS.....	118
4.2	Relation entre la durée d'utilisation des THM et le risque de SDS.....	119
4.3	Relation entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS	120
4.4	Relation entre le type de THM et le risque de SDS	120
4.5	Un biais de causalité inverse	121
4.6	Forces et limites de l'étude	121
PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs		123
1	Introduction.....	123
2	Population d'analyse et modélisation.....	124
3	Résultats.....	125
3.1	Association de la taille, du poids et de l'IMC avec le risque de SDS isolés.....	125
3.2	Association de la taille, du poids et de l'IMC avec le risque de SDS récurrents...	127
3.3	Association du TH, du TT et du RTH avec le risque de SDS isolés	127
3.4	Association du TH, du TT et du RTH avec le risque de SDS récurrents	128
3.5	Analyses complémentaires et analyses de sensibilité	130
4	Discussion.....	133
4.1	Hypothèses psychologiques et biologiques.....	135
4.2	Forces et limites de l'étude	137
PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression.....		139
1	Introduction.....	139
2	Population d'analyse et modélisation.....	140
3	Résultats.....	141
3.1	Association entre les caractéristiques de taille et de poids à la naissance et le risque de SDS isolés ou récurrents	141
3.2	Répartition des silhouettes à différents âges	141
3.3	Association entre la corpulence à différents âges et le risque de SDS isolés	142

3.4	Association entre la corpulence à différents âges et le risque de SDS récurrents.	144
3.5	Interaction entre la corpulence aux âges adultes et les catégories d'IMC.....	144
3.6	Association entre la trajectoire de corpulence au cours de la vie et le risque de SDS isolés ou récurrents.....	147
3.7	Analyses complémentaires et analyses de sensibilité	148
4	Discussion.....	149
4.1	Mécanismes possibles.....	150
4.2	Forces et limites de l'étude	151
	CONCLUSION GENERALE	153
1	Principaux résultats	154
2	Perspectives de recherches	155
3	Impact en termes de santé publique.....	157
	ANNEXE A : Echelle CES-D	159
	ANNEXE B	160
	ANNEXE C	161
	ANNEXE D	171
	ANNEXE E.	197

ABBREVIATIONS

5-HT	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
ACP	Analyse en composante principale
ADN	Acide désoxyribonucléique
ApoE	Apolipoprotéine E
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ACTH	Adrénocorticotrophine ou hormone corticotrope
BDNF	Facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau
BEPC	Brevet d'études du premier cycle du second degré
CAP	Certificat d'aptitude professionnelle
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CESP	Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CIDI-SF	<i>Composite International Diagnostic Interview, short form</i>
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRH	Corticolibérine
CRHR1	<i>Corticotropin releasing hormone receptor 1</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
E1	Estrone
E2	Estradiol
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
EDM	Episode dépressif majeur
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ESEMeD	<i>European Study of the Epidemiology of Mental Disorders</i>
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GMT	Grossesse menée à terme
HCG	Hormone gonadotrophine chorionique
HERS	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>

IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporel
INCA	Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
LH	Hormone lutéinisante
MET	<i>Metabolic Equivalent Task</i>
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MOA	Monoamine oxydase A
MWS	<i>Million Women Study</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds-ratio
Q	Questionnaire
RTH	Ratio tour de taille/tour de hanches
SAS	<i>Statistical Analysis Software</i>
SCID	<i>Structured Clinical interview for the DSM</i>
SDS	Symptômes dépressifs sévères
SHBG	<i>Sex Hormone-binding globulin</i>
T	Trajectoire de corpulence
TE	Taille d'effet
TH	Tour de hanches
THM	Traitement hormonal de la ménopause
THF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TT	Tour de taille
UMR	Unité mixte de recherche
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des participantes incluses et exclues, cohorte E3N, 2005 (n=70142).....	86
Tableau 2. Caractéristiques des participantes selon le statut dépressif, Etude E3N, 2005 (n=44065).....	88
Tableau 3. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs endogènes et le risque de symptômes dépressifs sévères (CES-D \geq 23), Etude E3N, 2005.	92
Tableau 4. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS isolés et récurrents, Cohorte E3N, 2005	94
Tableau 5. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS récurrents selon la période de survenue du premier trouble psychologique, Cohorte E3N, 2005	96
Tableau 6 : Caractéristiques des participantes selon l'utilisation des THM dépression, Etude E3N, 2005.	107
Tableau 7. Association entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.....	109
Tableau 8. Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.....	111
Tableau 9. Association entre le type de THM et le risqué de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.	112
Tableau 10. Association entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS récurrents selon la période d'apparition du premier trouble, Etude E3N, 2005.	114
Tableau 11. Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS récurrents selon la période de survenue du premier trouble psychologique, Etude E3N, 2005.....	115
Tableau 12. Association entre le type de THM et le risque de SDS récurrents selon le moment de survenue du premier trouble psychologique , Etude E3N, 2005.....	116
Tableau 13. Associations multivariées de la taille, le poids ou l'indice de masse corporelle avec le SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n = 38974)	126
Tableau 14. Associations multivariées du tour de taille, du tour de hanches ou du ratio tour de taille/tour de hanches avec le risque SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n = 38974)	129
Tableau 15. Associations multivariées de la taille, le poids ou l'indice de masse corporelle à Q7 avec le risque de SDS isolés ou récurrents à Q8, Etude E3N, 2005 (n = 41004) ...	131
Tableau 16. Associations multivariées du tour de taille, du tour de hanches ou du ratio tour de taille/tour de hanches à Q7 avec le risque de SDS isolés ou récurrents à Q8, Etude E3N, 2005 (n = 41004).....	132
Tableau 17. Association entre les caractéristiques anthropométriques à la naissance, la silhouette à différents âges et le risque de SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n=41144).....	143
Tableau 18. Association entre les catégories de silhouettes à l'âge adulte et le risque de SDS isolés ou récurrents selon l'IMC au moment de la réponse au questionnaire, Etude E3N, 2005 (n=41144).....	146
Tableau 19. Association entre la trajectoire de corpulence au cours de la vie et le risque de SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n=41 144).....	148

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Consommation d'antidépresseurs dans différents pays d'Europe, Source OCDE 2012.....	29
Figure 2 : Système de transmission monoaminique au niveau synaptique.....	31
Figure 3 : Schéma de l'axe hypothaloma-hypophyso-surrénalien (axe du stress).....	34
Figure 4 : Evolution de la prévalence de la dépression chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge	43
Figure 5 : Etapes du vieillissement reproductif, d'après Soules et al., 2001.	45
Figure 10 : Fréquence cumulée du nombre d'items remplis à la CES-D, Etude E3N, 2005....	80
Figure 11 : Représentation des deux premiers axes issus de l'analyse en composante principale des différents items de la CES-D	82
Figure 13 : Silhouettes de Sørensen et fréquence de déclaration à différents âges.....	142
Figure 14 : Trajectoires de corpulence selon l'âge, Etude E3N, 2005 (n=41144).....	147

AVANT-PROPOS

La dépression est le trouble mental le plus répandu en France et dans le monde. Elle constitue la seconde cause du nombre d'années vécues en incapacité et touche deux fois plus de femmes que d'hommes. Chez la femme post-ménopausée, la dépression est associée à une comorbidité importante et est susceptible d'aggraver la progression de nombreuses pathologies, surtout lorsque ses symptômes sont persistants ou récurrents ou lorsque la prise en charge thérapeutique est insuffisante, voire inefficace.

Les mécanismes associés à la dépression en post-ménopause restent en grande partie méconnus et peu de facteurs de risques ont été identifiés à ce jour. Le rôle des facteurs reproductifs ou de la prise de traitements hormonaux de la ménopause fait en particulier l'objet de controverses. De plus, des résultats discordants ont été rapportés concernant le lien entre les caractéristiques anthropométriques à l'âge adulte et le risque de dépression et peu de travaux ont examiné le rôle de l'évolution de la corpulence au cours de la vie.

C'est dans ce contexte que se situe ce travail de thèse. A partir des données de la cohorte féminine E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN), il vise à mieux comprendre les associations entre les facteurs hormonaux et anthropométriques et le risque de dépression.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1 Définitions et prévalence de la dépression

La dépression est un trouble mental qui se caractérise, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par une humeur triste, une perte d'intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une sensation de fatigue ou un manque de concentration (1). Il s'agit de l'un des troubles mentaux les plus répandus puisqu'il affecte environ 350 millions de personnes dans le monde et touche l'ensemble des catégories sociales. En 2006, une étude américaine a rapporté que 11,0 % des hommes et 20,1 % des femmes avaient déjà reçu un diagnostic de dépression au cours de leur vie et que cette prévalence était amenée à augmenter de plus de 35 % d'ici 2050 (2). La prévalence de la dépression chez les individus de 45 ans et plus est notamment amenée à augmenter d'ici 2020 (3).

Outre sa prévalence élevée, la dépression constitue une préoccupation de santé publique car elle est associée à diverses pathologies (4, 5) dont elle est susceptible d'aggraver la progression (6). Indépendamment de cette co-morbidité importante, elle affecte significativement la qualité de vie (7) et a un retentissement majeur sur les capacités physiques et relationnelles de l'individu, qui éprouve alors des difficultés à assumer ses rôles sociaux et professionnels (8). En 2010, l'épisode dépressif majeur représentait ainsi la seconde cause du nombre d'années vécues en incapacité dans le monde (9).

Le poids économique de la dépression a été estimé à 118 millions d'euros en Europe en 2004 : ses coûts indirects tels que ceux imputable à la morbidité, l'incapacité fonctionnelle, l'absentéisme ou la diminution de productivité au travail dépassaient alors le total des coûts de prise en charge médicale de la pathologie (10, 11).

La dépression recouvre un ensemble de symptomatologies hétérogènes qui diffèrent selon leur gravité, la récurrence ou la persistance des symptômes au cours du temps. Ainsi, elle n'est pas circonscrite par une seule et unique définition et, afin d'évaluer la prévalence et de comprendre l'étiologie de cette maladie mentale, l'épidémiologie mobilise de multiples indicateurs. Il existe deux principales approches : l'une catégorielle et l'autre dimensionnelle. Elles diffèrent selon leur objectif : l'approche catégorielle est surtout une méthode diagnostique, tandis que l'approche dimensionnelle est un indicateur utile dans le suivi

symptomatologique des pathologies mentales ou comme outil de dépistage. Enfin, l'épidémiologie de la dépression s'appuie également sur des données de prise en charge médicale ou pharmacologique.

1.1 Les critères diagnostiques ou l'approche catégorielle

L'épisode dépressif majeur (EDM) ou « caractérisé » est la forme la plus sévère de la dépression. Son diagnostic repose sur la classification commune du « *Diagnostic and Statistical Manual, fifth edition* » (DSM 5), récemment actualisée (12), et le chapitre V « Troubles mentaux et du comportement » de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (13). Cette définition permet, d'une part, de guider les cliniciens dans leur diagnostic à partir de critères objectivables, et encourage, d'autre part, une mesure systématique et comparable des troubles mentaux dans différentes populations. Il est généralement établi lors d'un entretien semi-structuré réalisé par un clinicien ou un professionnel formé. Citons par exemple le *Structured clinical interview for the DSM* (14) et le CIDI ou *Composite International Diagnostic Interview* (15).

Chez le patient, parmi neuf symptômes répertoriés et listés ci-dessous, au moins cinq symptômes, dont une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie), doivent avoir été présents pendant au moins 2 semaines et avoir entraîné une altération de l'activité de l'individu par rapport à son état antérieur.

- Humeur triste, dépressive
- Anhédonie
- Modification involontaire du poids
- Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
- Troubles de la concentration et/ou du processus de prise de décision
- Agitation ou ralentissement psychomoteur
- Asthénie (état de fatigue généralisé)
- Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité
- Idées noires

Ces symptômes ne doivent pas résulter de l'utilisation d'une substance ou d'une affection médicale. Dans le DSM IV-TR, datant de 2005 (16), le deuil était défini comme « non pathologique » si il n'excédait pas une durée de 2 mois après la perte d'un être cher. Or, cette mention a été supprimée dans la nouvelle version du DSM 5.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Lorsque les individus présentent seulement deux à quatre des symptômes décrits ci-dessus, les critères de sévérité de l'EDM ne sont pas remplis. On parle alors de dépression mineure (ou subsyndromale ou subliminale).

Notons que jusqu'à aujourd'hui, l'affirmation du diagnostic de l'épisode dépressif majeur ne s'appuie sur aucune donnée biologique ou d'imagerie, leur utilisation permettant seulement d'éliminer un diagnostic somatique. De même, l'environnement dans lequel évolue le patient n'est pour le moment pas pris en compte dans la définition de l'EDM.

Selon un protocole commun incluant le CIDI, la prévalence vie entière de l'EDM est estimée entre 6,5 % (en Chine) et 21 % (en France). Sa prévalence à 12 mois s'échelonne quant à elle de 2,2 % (au Japon) à 10,4 % (au Brésil) (17). Comparée à la prévalence de l'EDM dans les pays à faibles et moyens revenus, la prévalence vie entière de l'EDM est significativement plus élevée au sein des pays à haut revenus (14,6 % *versus* 11,1 %) bien qu'à 12 mois, sa prévalence reste comparable (5,5 % *versus* 5,9 %) (18).

En France, l'enquête transversale ESEMeD, réalisée en 2001-2003 en population générale chez des sujets âgés de plus de 18 ans, a permis d'estimer à 21,4 % la prévalence vie entière de l'EDM et à 6 % sa prévalence sur 12 mois (19). En 2005, deux études transversales menées sur des échantillons représentatifs de la population française ayant entre 15 à 75 ans ont été réalisées à 10 mois d'intervalle. L'étude du Baromètre Santé, incluait 16883 individus (20), et l'étude Anadep a été réalisée auprès de 6498 individus (21). Toutes deux ont été menées par entretien téléphonique et ont utilisé le CIDI-SF (*short form*) afin de mesurer l'EDM. Dans cette version, les critères diagnostiques de l'EDM sont ceux du DSM-IV. Cependant, les troubles du comportement ne sont pas pris en compte et le trouble non pathologique lié à un processus de deuil, ou imputable aux effets d'une substance ou d'une affection médicale n'est pas évalué. La prévalence de l'EDM à 12 mois a ainsi été estimée à 7,8 % dans l'étude du Baromètre Santé 2005 et à 5 % dans l'étude Anadep. Cependant, notons que les taux de refus de participation à ces enquêtes étaient particulièrement élevés (42,1 % et 37,0 % respectivement).

Outre cette approche, dite « catégorielle », l'approche « dimensionnelle » étudie les phénomènes comme des grandeurs non directement mesurables, à l'aide d'échelles et de questionnaires de sévérité clinique.

1.2 L'approche « dimensionnelle »

Une échelle d'évaluation clinique consiste en l'évaluation d'une ou de plusieurs caractéristiques, non mesurables directement, par le moyen d'indicateurs ou d'items directement mesurables. Contrairement à l'approche catégorielle, cela sous-entend la sommation des scores obtenus à ces items, sous l'hypothèse qu'il existe une dimension commune entre les items composant l'échelle (ou composante latente). Des seuils sont généralement utilisés afin de définir la sévérité des troubles. Selon l'utilisateur, respectivement le clinicien ou le patient, on distingue les échelles d'hétéro-évaluation des questionnaires d'auto-évaluation.

Les échelles d'hétéro-évaluation sont le plus souvent utiles au clinicien pour évaluer la symptomatologie dépressive et suivre l'évolution de l'intensité des symptômes. Elles permettent ainsi le suivi de la prise en charge thérapeutique. On peut citer, parmi les échelles les plus utilisées en pratique courante : l'*Hamilton Depression Scale*, dont il existe plusieurs versions, incluant de 17 à 26 items, avec pour chacun d'entre eux, 3 ou 5 choix de réponse en ordre croissant de sévérité (22) ; la *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* à 10 items avec pour chacun des paliers de cotation allant de 0 à 6 (23).

Les échelles d'auto-évaluation sont, quant à elles, davantage utilisées dans une démarche de dépistage des troubles dépressifs, ainsi qu'en épidémiologie, car elles ont l'avantage de pouvoir être administrées à de grands échantillons et pour un coût raisonnable. Parmi les outils d'auto-évaluation de la dépression initialement créés pour une utilisation chez l'adulte, mentionnons le *Beck depression inventory*, proposé en 1961 (24, 25) et révisé en 1996 pour tenir compte des critères du DSM-IV (26), la *Self-rating depression scale* (27), le *General health questionnaire* (28), ainsi que l'échelle CES-D (pour *Center for Epidemiologic Studies Depression scale*) (29–31) qui sont tous disponibles en version française, et dont l'utilisation auprès de sujets âgés a été largement validée. Spécifiquement créée pour le dépistage des troubles dépressifs chez le sujet âgé la *Geriatric depression scale* a quant à elle été proposée dans sa forme originale à 30 items (32) comme dans ses formes courtes à 10 ou 4 items (33, 34) dont les versions françaises sont également été validées (35, 36).

L'utilisation de ces différentes échelles ainsi que la diversité des populations auxquelles elles ont été proposées a évidemment pour conséquence la grande hétérogénéité des estimations de prévalence. Par exemple, chez les agents et anciens agents d'Electricité de France et de Gaz de France inclus dans l'étude Gazel et âgés de 42 à 57 ans en 1996, la prévalence des

symptômes dépressifs sur l'échelle CES-D a été estimée à 24,9 % chez les hommes et à 27,9 % chez les femmes. Selon la même méthode de recueil des symptômes dépressifs, en 2003, l'étude décennale santé de l'Insee a d'autre part estimé cette prévalence à respectivement 11,7 % et 10,6 % chez les hommes et les femmes occupés (37).

1.3 Dépression, persistance et récurrence

Pendant longtemps, la dépression a été perçue comme un trouble mental transitoire dont la durée était limitée dans le temps. Ce paradigme a profondément évolué au cours des vingt dernières années pour aboutir à la conceptualisation de la dépression comme une pathologie hautement récurrente, voire chronique, chez certains patients (38, 39). Parmi les individus souffrant de dépression, on estime ainsi qu'environ 35 à 50 % feront l'expérience d'épisodes dépressifs persistants ou récurrents à l'avenir (40, 41).

Selon les définitions communément admises (12, 13), le trouble dépressif récurrent est défini par au moins deux EDM, séparés par un intervalle libre d'au moins 2 mois. La dépression persistante est définie comme un trouble dépressif, d'intensité variable, mais qui perdure continuellement pendant depuis au moins 2 ans.

Jusqu'à présent, la physiopathologie et les facteurs de risque de ces deux formes cliniques sont mal connus. Cependant, comparées aux troubles dépressifs isolés, il a été montré que les troubles dépressifs persistants ou récurrents étaient associés à une utilisation de soins plus fréquente et à une plus grande probabilité d'hospitalisation, et qu'ils engendraient ainsi un coût économique plus important (42).

1.4 Prise en charge thérapeutique de la dépression

Parmi les traitements recommandés dans le cadre de la dépression figurent la psychothérapie et le traitement par médicament antidépresseur.

En Europe, comme dans la majeure partie des pays occidentaux, la consommation d'antidépresseurs a fortement augmenté au cours des dernières années : la dose définie journalière, calculée en moyenne pour 1000 individus, a ainsi cru d'environ 80 % entre 2000 et 2010 selon l'OCDE, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (43) (Figure 1).

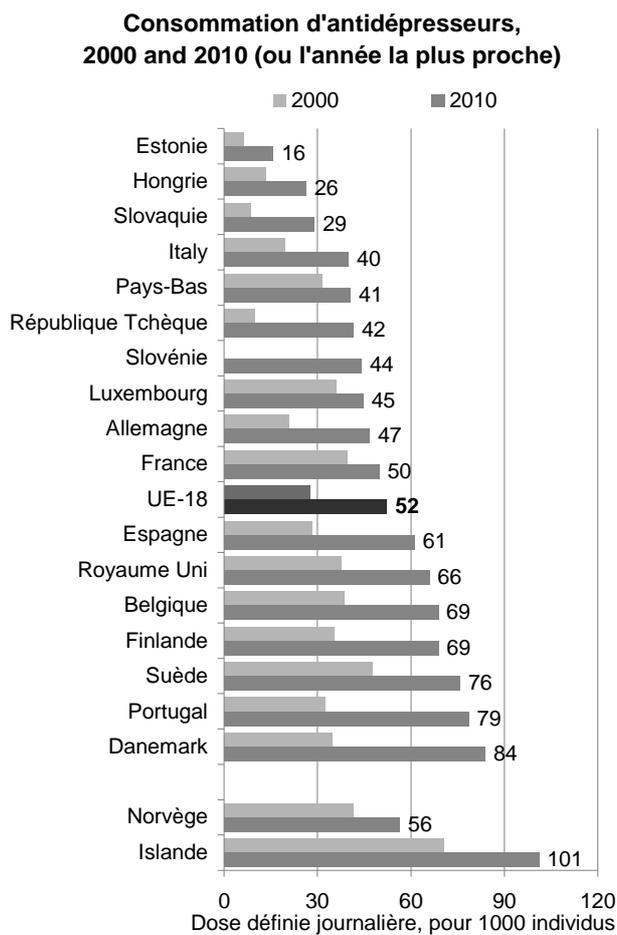


Figure 1 : Consommation d'antidépresseurs dans différents pays d'Europe, Source OCDE 2012

En France, on estime que près d'un individu sur cinq a déjà consommé un antidépresseur au cours de sa vie et que 6 % en ont utilisé au cours de l'année précédente **(21, 44)**. Cependant, dans l'étude ESEMeD, seulement 29 % des individus ayant souffert de dépression au cours de l'année passée sont traités par antidépresseurs **(44)**.

Cela peut s'expliquer, d'une part, par un faible recours aux soins des individus dépressifs : celui-ci a été estimé à 36,5 % en Europe **(45)** et à environ 44 % dans une étude rassemblant des données internationales **(46)**. De plus, de nombreux individus dépressifs, se voient prescrire d'autres classes de psychotropes. Ainsi, en Europe, environ 18 % des patients ayant eu un EDM au cours des 12 derniers mois, sans anxiété associée, avaient reçu un traitement à base d'anxiolytiques seuls **(47)**.

2 Physiopathologie de la dépression

Les mécanismes biologiques de la dépression ne sont pas clairement établis à ce jour. Les hypothèses majeures, issues notamment des études animales et des observations indirectes tirées des interventions pharmacologiques, sont détaillées dans de récentes revues de la littérature (48, 49) et synthétisées ci-dessous.

2.1 Neurochimie

2.1.1 Hypothèse de la déficience en monoamines

Dans le cerveau, l'information nerveuse circule sous forme de messages électriques au sein d'un circuit de neurones. Entre le neurone pré-synaptique et le neurone post-synaptique, les synapses constituent des zones d'échanges de l'information, sous forme de messagers chimiques : les neurotransmetteurs. Les monoamines, en particulier, sont des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés comportant un groupement éthylamine lié à un noyau aromatique. On distingue principalement la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), dérivée du tryptophane, et les catécholamines que sont la noradrénaline et la dopamine, dérivées de la tyrosine.

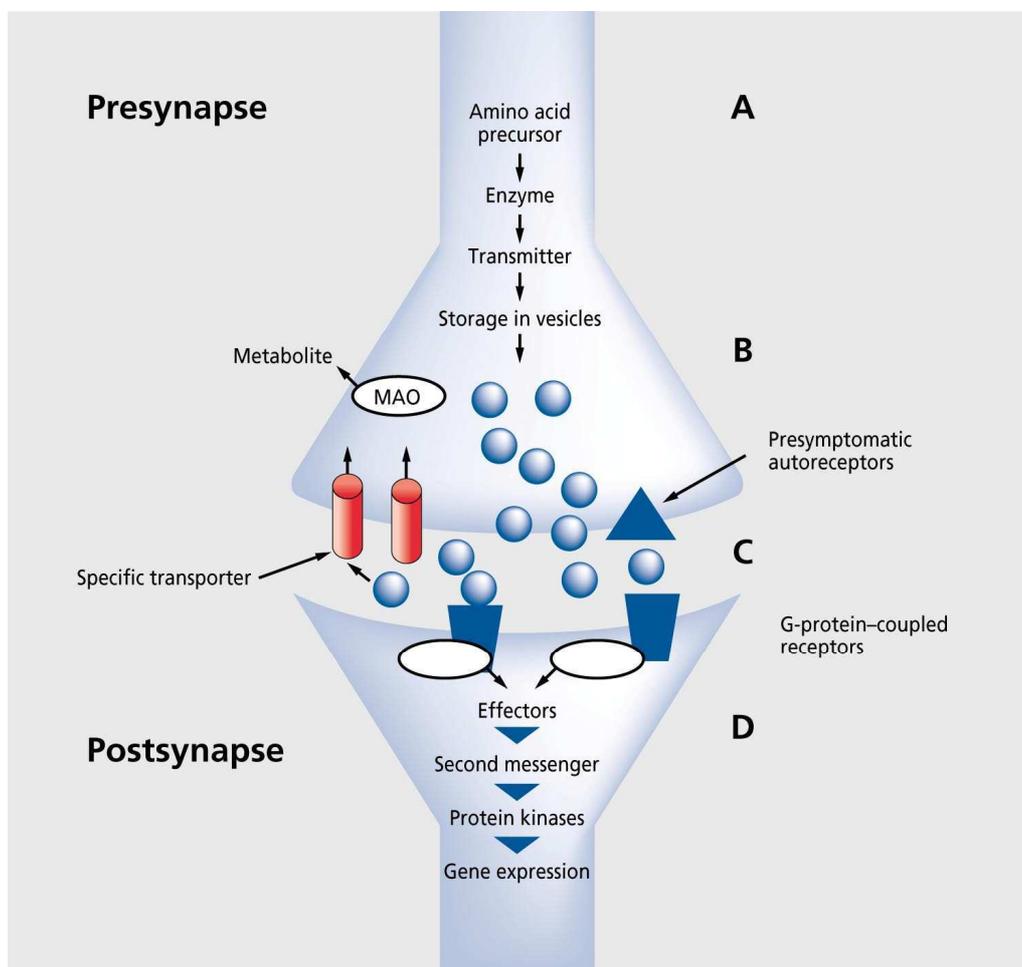
L'hypothèse de la déficience en monoamines est née à la fin des années 50, après avoir découvert que certains traitements, responsables d'une augmentation des concentrations en monoamines au niveau des synapses, avaient un effet antidépresseur (50). Cette hypothèse suggère que, suite à un dysfonctionnement des systèmes de transmission monoaminergique, la diminution des niveaux de ces neurotransmetteurs (en particulier la sérotonine, la noradrénaline et dans une moindre mesure la dopamine) est un facteur causal de la dépression. Les systèmes de transmission monoaminiques font intervenir de nombreux mécanismes pouvant entraîner un dysfonctionnement global (Figure 2). En voici une description générale :

- Les monoamines sont synthétisées à partir de leur acide aminé précurseur sous l'action d'une enzyme (A).
- Les monoamines sont stockées au niveau le neurone pré-synaptique dans des vésicules (B), puis libérées dans la fente synaptique (C).
- Le contrôle de la concentration en monoamines dépend ensuite en premier lieu de leur fixation à des récepteurs spécifiques, localisés au niveau pré- et post-synaptique. Les récepteurs membranaires sont, pour la plupart, liés à une protéine G qui assure le

INTRODUCTION GÉNÉRALE

transfert du signal du récepteur aux différents effecteurs intracellulaires (D). Au niveau pré-synaptique, en particulier, la fixation des monoamines à leurs auto-récepteurs (notamment 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} pour la sérotonine et α_2 pour la noradrénaline), déclenche un mécanisme de rétrocontrôle permettant de réguler leur libération.

- En second lieu, la concentration en monoamines dépend de leur recapture par le neurone pré-synaptique grâce à l'existence de transporteurs spécifiques. Leur dégradation au niveau du neurone pré-synaptique est alors sous l'action de la monoamine oxydase A (MOA).



MAO = Monoamine oxydase A

Figure 2 : Système de transmission monoaminergique au niveau synaptique

Les niveaux de neurotransmetteurs monoaminergiques dépendent donc en premier lieu de l'apport en acides aminés essentiels dont ils sont issus. Les résultats d'une méta-analyse

INTRODUCTION GÉNÉRALE

montrent que l'épuisement expérimental en acides aminés, et donc en monoamines, est associé à une détérioration significative de l'humeur mais ce, uniquement chez les patients ayant un antécédent familial d'épisode dépressif majeur ou chez ceux ayant eu un épisode dépressif majeur actuellement en rémission (51). Aucune modification de l'humeur n'était retrouvée chez les individus sans antécédent familial et indemnes de dépression, suggérant que ce mécanisme pourrait être propre aux formes de dépression familiales ou récurrentes.

Les études post-mortem et génétiques ont, d'autre part, suggéré une diminution de l'activité et de la densité des récepteurs à la sérotonine (notamment des récepteurs 5-HT1A) chez les individus déprimés (52). L'hypothèse d'une hyperactivité de la MOA chez ces patients a également été proposée (53).

S'appuyant sur l'hypothèse de la déficience en monoamines, la grande majorité des traitements antidépresseurs actuels ont pour objectif l'augmentation des concentrations en neurotransmetteurs au niveau synaptique, c'est à dire en réduisant la recapture des monoamines par le neurone pré-synaptique et en augmentant la stimulation du neurone post-synaptique.

Ils peuvent être classés en différents groupes selon leur mécanisme d'action spécifique sur les systèmes de transmission monoaminergique (54). On distingue notamment :

- les antidépresseurs tricycliques, qui empêchent la recapture de divers neurotransmetteurs (dont la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine) par le neurone pré-synaptique ;
- les inhibiteurs des monoamines oxydases, qui permettent d'augmenter la concentration de sérotonine en inhibant les enzymes chargées de sa dégradation ;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, qui augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse en empêchant sa recapture par le neurone pré-synaptique. Ce sont les antidépresseurs les plus prescrits dans de nombreux pays ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline;
- les autres antidépresseurs parmi lesquels les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline ou les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

L'une des limites majeures de l'hypothèse mono-aminique réside toutefois en ce que les effets de ces antidépresseurs sont surtout marqués chez les patients dont la dépression est la plus sévère (55) et qu'environ un tiers des patients déprimés ne répondent pas à ces traitements (48).

Récemment, l'implication d'autres neuromédiateurs tels que l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ou le glutamate, ont également été proposées (56).

2.1.2 Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)

Les facteurs neurotrophes ou neurotrophiques forment une famille de protéines responsables de la croissance, de la survie et de la maturation des neurones. Parmi ces facteurs, les chercheurs se sont surtout intéressés au facteur neurotrophique cérébral (*brain-derived neurotrophic factor* ou BDNF), une protéine dimère particulièrement abondante au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral et impliquée dans la croissance axonale, la survie neuronale et la plasticité synaptique (57). Il est possible de doser le BDNF, que l'on peut trouver dans le sérum, le plasma ou dans les plaquettes. Son expression diminuerait avec l'exposition au stress (58) et sa concentration sanguine serait plus faible chez les patients déprimés, comparés aux individus en bonne santé comme le suggère une récente méta-analyse (59). Les niveaux de BDNF sanguins seraient en outre plus élevés chez les patients dépressifs traités par antidépresseurs, que les patients dépressifs non traités (59). Ces observations ont poussé de nombreux auteurs à considérer le BDNF comme un « biomarqueur » potentiel de la dépression.

2.2 Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe du stress)

En réponse à un stresser, l'information provenant des différentes régions cérébrales converge vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui secrète alors la corticolibérine, ou *corticotropin-releasing hormone* (CRH). Celle-ci est capable de se lier à des récepteurs présents au niveau de l'hypophyse, et induit ainsi la sécrétion de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH) au niveau plasmatique (Figure 3). L'ACTH va ensuite stimuler des récepteurs présents dans le cortex surrénalien et induire la libération de cortisol dans le sang. Le taux de cortisol est dès lors régulé par un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui s'exerce grâce aux récepteurs hypothalamiques de cette hormone et empêche la production excessive de CRH en amont.

Comparés aux patients non déprimés, des études ont montré que les patients déprimés ou les patients en rémission avaient des taux de cortisol salivaires plus élevés comparés aux individus n'ayant jamais connu d'épisode dépressif, notamment au réveil (60, 61). Une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pourrait ainsi expliquer une

plus grande vulnérabilité vis-à-vis de la dépression. Il a d'autre part été suggéré que les patients souffrant de dépression majeure avaient un taux de cortisol plasmatique similaire à celui des individus non déprimés avant et pendant l'exposition à un stress psychologique, mais qu'il présentaient un taux significativement plus élevé lors de la période de récupération (plus de 25 minutes après l'exposition au stress) (62).

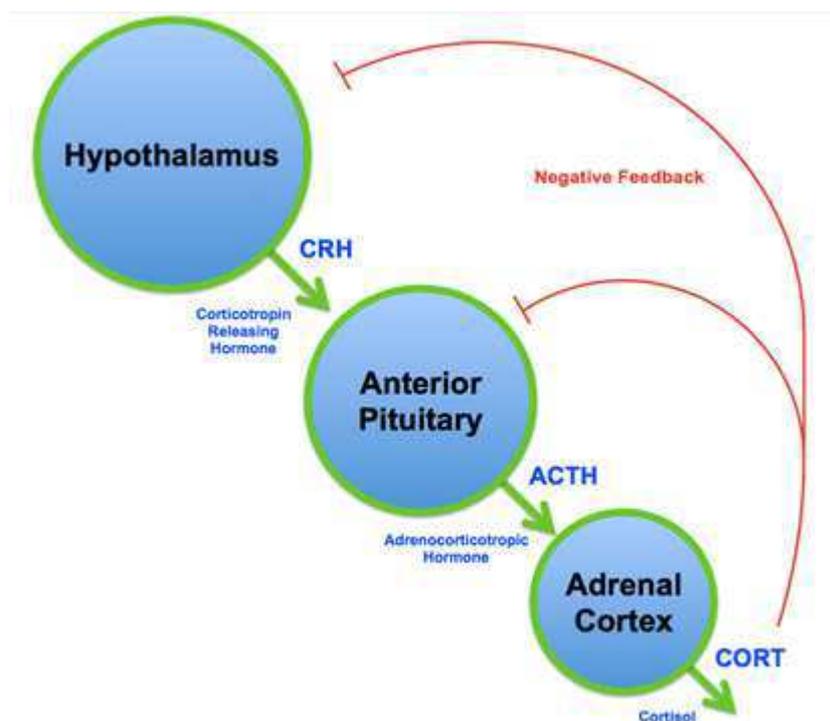


Figure 3 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (axe du stress)

L'administration de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse, permet de mesurer l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Elle agit au niveau pituitaire afin de réduire la production d'ACTH et donc de cortisol par le cortex surrénalien. Cependant, chez près de 50 % des patients souffrant de dépression sévère, on n'observe pas de diminution des niveaux de cortisol suivant l'administration de dexaméthasone, mettant ainsi en évidence un dysfonctionnement de l'axe du stress (63).

Cependant, la relation entre l'exposition au stress et les troubles de l'humeur n'est pas clairement établie et remet en partie en cause l'hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Un dysfonctionnement de cet axe ne serait apparent que chez environ 50 % des patients dépressifs (64). Tandis que certains individus ne connaîtront qu'un seul épisode dépressif au cours de leur vie, chez d'autres, la dépression deviendra chronique ou récurrente.

Il est vraisemblable qu'une exposition précoce aux événements stressants soit susceptible d'influencer la réponse ultérieure au stress : les adultes victimes d'un traumatisme dans l'enfance pourraient ainsi avoir des concentrations en CRH particulièrement élevées au niveau cérébro-spinal (65), bien que ce résultat ne soit pas retrouvé dans toutes les études (66). Chez les individus ayant des antécédents familiaux de troubles de l'humeur, la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, mesurée par les taux de cortisol, pourrait également être plus importante (67).

2.3 Dépression et inflammation

En réponse à une infection ou à une pathologie, l'activation du système immunitaire conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci agissent au niveau du cerveau et modifient le comportement de l'individu qui manifeste alors des symptômes de la maladie (nausée, fatigue physique et mentale, etc.). L'inflammation est associée à de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète ou le cancer (68). Il a également été montré que les facteurs de stress sont responsables de la production de cytokines au niveau du système nerveux central (69, 70), ce qui pourrait expliquer le lien entre la dépression et les pathologies chroniques sus-citées.

Comparés aux individus non déprimés, les patients atteints d'une pathologie chronique, comme les patients indemnes de ces pathologies mais souffrant d'un EDM, présentaient une élévation du niveau de marqueurs inflammatoires dans le sang et dans le liquide cébrospinal (71). Entre 20 et 50 % des patients traités par immunothérapie (interferon α) seraient également susceptibles de développer une dépression du fait de l'administration de ces cytokines (72, 73). Les cytokines cérébrales proinflammatoires (en particulier les interleukines 1- β , 6 et le *tumor necrosis factor* TNF α) sont capables d'agir sur les cellules, y compris neurales, par le biais de récepteurs spécifiques et de moduler les différents mécanismes précédemment décrits. Elles ont en particulier la capacité d'interagir avec les systèmes de neurotransmission (74) ou avec l'axe du stress (75).

3 Facteurs de risque

3.1 *Génétique et modifications épigénétiques*

Dans une importante méta-analyse, l'héritabilité de la dépression a été estimée entre 31 % et 42 % (76) et semblait plus élevée pour la dépression récurrente (77).

Cependant, la dépression apparaît comme une pathologie complexe qui ne dépend pas d'un unique gène mais fait intervenir de nombreux variants génétiques qui semblent avoir, indépendamment les uns des autres, un effet modeste (78).

De manière générale, les loci identifiés dans les études de liaison génétique sont rarement répliqués. Les précédentes études ont tout de même suggéré l'implication des gènes situés dans la région 3p25-26 (79, 80), 12q22-24 (surtout chez l'homme) (81, 82) ou 15q25-26 (82–84).

Au-delà des études familiales, les études d'association génétique consistent à comparer la fréquence des différents polymorphismes entre des individus dépressifs et des individus contrôles. Elles peuvent être guidées par des hypothèses mécanistiques (approche par gènes candidats) ou couvrir l'ensemble du génome, sans hypothèse prédéfinie (études *genome-wide*). Parmi les gènes identifiés selon une approche gène-candidat, on peut citer ceux impliqués dans le métabolisme des monoamines, tels que le gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4), des récepteurs de la sérotonine (52), du transporteur et du récepteur de la dopamine ou le gène codant pour la sous-unité B3 de la protéine G (85, 86); les gènes impliqués dans la plasticité cérébrale ou la neurogenèse (APoE dont l'allèle ε2 est associé à une diminution du risque de dépression, ou le *brain-derived neurotrophic factor* (87)); et ceux impliqués dans la réponse au stress (*Corticotropin releasing hormone receptor 1* (CRHR1) notamment). Les résultats des récentes méta-analyses montrent cependant que, même lorsque les mêmes polymorphismes sont identifiés dans trois études ou plus, les effets de ces variations génétiques restent faibles (86). Ainsi, l'odds-ratio correspondant au polymorphisme le plus souvent étudié, celui du gène du transporteur de la sérotonine, a été estimé à 1,11 chez les individus porteurs de l'allèle « S » (*short*), en comparaison des porteurs de l'allèle « L » (*long*).

Les approches *genome-wide* ont également suggéré l'implication du gène codant pour la protéine piccolo (PCLO) (88) impliquée dans la neurotransmission monoaminique ou du gène GRM7, codant pour une sous-unité du récepteur au glutamate métabotropique (89).

Etant donné la complexité des voies métaboliques impliquées dans la dépression, il est fortement probable que ces gènes interagissent entre eux (90). D'autre part, il est possible que des interactions entre les gènes et l'environnement puissent expliquer l'incohérence des résultats obtenus dans les différentes études. Ainsi, l'influence du gène codant pour le

transporteur de la sérotonine semblait plus importante lorsque les individus étaient exposés à un évènement stressant (91, 92).

Un dernier élément à considérer est la possible régulation épigénétique de l'expression des gènes. L'acide désoxyribonucléique (ADN) est en effet associé à des protéines, les histones, dont les niveaux d'acétylation et de méthylation peuvent être modifiés par des facteurs environnementaux. Ils peuvent être transmis à la descendance et ainsi influencer l'expression des gènes sur plusieurs générations (93). De tel mécanismes épigénétiques ont récemment été observés pour la dépression (94), notamment en relation à l'exposition précoce au stress (95–97).

3.2 *Facteurs de risque cliniques*

Parmi les facteurs cliniques associés à la dépression, les antécédents d'épisodes dépressifs constituent un facteur de risque majeur. Un mauvais état de santé réel ou perçu, une qualité de sommeil médiocre, le développement d'incapacités cognitives ou physiques sont également fortement associés à l'état dépressif, notamment avec l'avancée en âge (98).

La comorbidité de la dépression et des maladies cardio-vasculaires ou du diabète (99) est particulièrement fréquente, mais le lien causal qui les unit et le sens de l'association ne sont pas encore clairement établis. La dépression pourrait également se manifester dans le cadre de maladies neurodégénératives telles que la démence ou la maladie d'Alzheimer (notamment en phase précoce) et être associée à la maladie de Parkinson, en raison des dommages microvasculaires qu'elle engendre (100).

Les précédentes études ont suggéré que les caractéristiques cliniques du trouble dépressif chronique (sous entendu ici persistant ou récurrent) étaient différentes de celles du trouble dépressif épisodique (101, 102). Chez les patients souffrant de dépression chronique, la survenue du premier trouble intervient généralement plus précocement que chez les patients souffrant de dépression épisodique (103, 104). Outre le fait que les patients souffrant de dépression chronique répondent généralement moins bien aux traitements (101), ils sont également plus souvent sujets aux idées suicidaires (105), ont plus d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur (106), ont plus souvent été exposés à un évènement traumatisant dans l'enfance (107–109) et ont une comorbidité psychiatrique et médicale plus importante (42, 105). Concernant le risque de trouble dépressif récurrent en particulier, il serait plus élevé en

fonction du nombre d'épisodes précédents ou de la présence des symptômes subcliniques entre les différents épisodes, comme le suggère une récente revue de la littérature (40).

Cependant, les études s'intéressant aux facteurs influençant le cours de la dépression en distinguant les cas épisodiques, persistants ou récurrents sont encore rares. Une meilleure identification des caractéristiques cliniques mais aussi environnementales associées à ces différents types de troubles pourrait cependant permettre de mieux identifier les individus à risque, d'améliorer la prise en charge thérapeutique des troubles ou de prévenir leur chronicisation.

3.3 Facteurs de risque psycho-sociaux et environnementaux

L'exposition à des événements traumatisants dans l'enfance semble particulièrement associée au risque de dépression comme le suggèrent de nombreuses études (110–112), de même qu'un faible niveau socio-économique des parents (113, 114).

A l'âge adulte, l'exposition à des événements stressants impliquant des modifications et des réarrangements ou une distension des liens professionnels, familiaux ou sociaux favorisent également la survenue de la dépression : cela concerne notamment le veuvage ou la séparation, un deuil, la survenue d'une maladie, un changement de situation professionnelle ou des problèmes interpersonnels (115, 116). Ces facteurs peuvent en outre influencer l'estime de soi qui, lorsqu'elle est faible, est un facteur de risque de dépression (117).

D'autre part, l'association entre un faible niveau socio-économique, mesuré par le niveau d'éducation, la catégorie-socio-professionnelle ou le niveau de revenu à l'âge adulte, et la dépression a été mise en évidence dans de nombreuses études (118–120). Cependant, ces associations pourraient être différentes selon la mesure considérée, le sexe et le statut vis-à-vis de l'emploi (121, 122). Au sein d'une récente étude canadienne, par exemple, l'effet délétère d'un faible niveau d'éducation ou d'une importante pression financière n'a été retrouvée que chez les individus ayant eu une activité professionnelle au cours des 12 derniers mois (122). Les facteurs psycho-sociaux au travail font l'objet d'un intérêt majeur car ils pourraient en effet jouer un rôle sur la santé mentale. Une revue de la littérature incluant des études longitudinales a ainsi suggéré que le risque de dépression était plus élevé chez les hommes et chez les femmes exposés à un stress dans l'environnement professionnel(123). Chez les hommes, ce risque était plus élevé face à une importante de demande accompagnée d'une latitude décisionnelle limitée. Enfin, le passage à la retraite, pourrait avoir un effet bénéfique sur la fatigue physique et mentale et sur les symptômes dépressifs (124, 125).

L'association de la dépression avec des facteurs de risque du mode de vie a également été suggérée. Les individus ayant une faible activité physique (126, 127) ou de mauvaises habitudes alimentaires (128) pourraient ainsi être à risque plus élevé. La consommation d'alcool, ou de tabac, serait d'autre part associée à un sur-risque dépression (129, 130).

3.4 Dépression chez la femme

La prévalence de la dépression est, selon les études, de 1,5 à 3 fois plus élevée au cours de la vie reproductive chez la femme que chez l'homme (131, 132). Cette augmentation s'expliquerait notamment par un risque plus élevé de survenue d'un nouvel épisode que par le risque de persistance ou de récurrence de l'épisode dépressif majeur (132).

Certaines femmes apparaissent particulièrement sujettes à un sur-risque de dépression au cours d'épisodes de fluctuations hormonales : phase lutéale du cycle menstruel, grossesse et période post-partum ou lors de la transition ménopausique. En effet, chez la femme le cerveau doit répondre à d'importantes modifications neuroendocriniennes cycliques ou ponctuelles. Cela a conduit de nombreux auteurs à examiner le rôle des hormones stéroïdiennes sexuelles en tant que neuromodulateur impliqué dans la survenue ou la récurrence des épisodes dépressifs majeurs.

4 Rôle des hormones dans la dépression chez la femme

4.1 Les hormones stéroïdiennes sexuelles

Le système endocrinien se compose d'organes sécréteurs, les « glandes endocrines » qui synthétisent et libèrent dans l'organisme des hormones. Ces messagers chimiques sont ensuite véhiculés par la circulation sanguine jusqu'à un organe ou un tissu sur lequel ils vont agir en se fixant à des récepteurs qui leur sont spécifiques. Les hormones stéroïdiennes appartiennent à la famille des hormones lipidiques synthétisées dans le cytosol à partir du cholestérol et regroupent les androgènes, les estrogènes et les progestatifs.

4.1.1 Androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui stimulent et contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels masculins. La testostérone est l'androgène le plus actif sur les tissus. Chez la femme, l'ovaire et les glandes surrénales ne sécrètent que très peu de testostérone mais un précurseur hormonal, l'androstènedione, capable d'être converti en

testostérone au sein des tissus périphériques. Les glandes surrénales produisent également la déhydroépiandrostérone (DHEA) en grande quantité qui peut être convertie en testostérone et androstènedione. Finalement, testostérone et androstènedione peuvent être aromatisés sous l'action de l'aromatase, pour produire des estrogènes.

4.1.2 Estrogènes

Les estrogènes jouent un rôle central dans le développement sexuel féminin et dans le maintien des caractéristiques sexuelles : les trois estrogènes naturels sont l'estradiol (ou 17- β -estradiol (E2)), l'estrone et l'estriol.

Chez la femme en période reproductive, l'estradiol (E2), constitue la forme la plus active. Il est essentiellement synthétisé à partir de la testostérone produite par les cellules théquales de l'ovaire. La conversion enzymatique de la testostérone en estradiol s'effectue dans les cellules de la granulosa du follicule sous l'action de l'aromatase.

L'estrone (E1), ayant une activité estrogénique plus faible, est produit en plus petite quantité que l'estradiol en période d'activité reproductive, mais devient cependant l'estrogène le plus abondant en post-ménopause. Il est synthétisé au niveau des tissus périphériques et en particulier des glandes surrénales ou du tissu adipeux, à partir de l'androstènedione circulant. Un mécanisme d'interconversion entre l'estriol et l'estrone permet d'autre part de moduler l'activité estrogénique : E1 peut être converti en E2 sous l'action de la forme réduite de l'enzyme *17- β hydroxysteroid deshydrogenase* et E2 peut être converti en E1 par la forme oxydée de cette enzyme (133).

Enfin l'estriol est un estrogène particulier car il n'est produit en abondance que lors d'une grossesse au niveau du placenta.

4.1.3 Globuline de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG)

Dans le sang, les estrogènes et les androgènes circulent sous leur forme libre (à hauteur de seulement 1 à 2 %) et principalement sous forme liée. La SHBG (ou *sex hormone-binding globulin*) et l'albumine sont des protéines de liaison qui permettent leur transport jusqu'aux différents tissus. La concentration en SHBG peut donc influencer l'activité de ces hormones. Elle est associée positivement au niveau d'E2 mais négativement au niveau de testostérone. De plus les niveaux de SHBG sont négativement corrélés à l'indice de masse corporelle (134).

4.1.4 Progestatifs

La progestérone est une hormone stéroïdienne impliquée dans le cycle menstruel féminin, la grossesse et l'embryogenèse. Elle est principalement sécrétée par le *corpus luteum* et les ovaires ou par le placenta à partir de la prégnénolone (dérivée du cholestérol) sous l'action de l'hormone lutéinisante (LH). La progestérone est un précurseur jouant un rôle intermédiaire dans la biosynthèse des estrogènes, des androgènes et des corticoïdes.

4.2 Mode d'action des hormones sexuelles sur l'humeur

Les hormones sexuelles ont la capacité de traverser la barrière hémato-céphalique et de se fixer à des récepteurs présents dans des régions du cerveau connues pour contrôler l'humeur, les émotions et le comportement (135).

Le mécanisme d'action des estrogènes sur le cerveau a, en particulier, fait l'objet d'un nombre important de publications synthétisées dans de récentes revues de la littérature (136, 137). Brièvement, il existe des récepteurs spécifiques aux estrogènes dans de nombreuses régions du cerveau : les récepteurs aux estrogènes α (ER- α) sont notamment présents au niveau de l'hypothalamus, de l'hippocampe, des amygdales et du cortex cérébral, tandis que les récepteurs β (ER- β), moins nombreux, se distribuent surtout au niveau de l'hippocampe. Les estrogènes peuvent, d'une part, se fixer sur des récepteurs cytoplasmiques ou nucléaires. Le complexe hormone-récepteur a alors la capacité d'agir comme facteurs de transcription en venant se fixer à l'ADN et en modulant ainsi l'expression de certains gènes. Mais les estrogènes peuvent également agir par voie non-génomique en se fixant directement à des récepteurs membranaires et ainsi activer des seconds messagers impliqués dans des voies de signalisation intra-cellulaires.

L'estrogène pourrait avoir une action sur les systèmes de transmission monoaminergiques en augmentant les niveaux de neurotransmetteurs. Les études animales ont montré que l'estrogène contribue à diminuer l'activité de la MOA (138, 139), à augmenter l'activité de la tryptophane hydroxylase (140, 141), impliquée dans la synthèse de la sérotonine, ou à accroître la densité des sites du transporteur de la sérotonine (142).

Les hormones stéroïdiennes pourraient également agir sur la plasticité cérébrale par leur capacité de réguler l'expression du BDNF (143).

4.3 Fluctuations hormonales au cours de la vie reproductive et dépression

De la puberté à la ménopause, la prévalence de la dépression est deux fois supérieure chez les femmes que chez les hommes (**Figure 4**) (**132**). Les variations des taux hormonaux qui rythment cette période ont notamment été associées aux troubles de l'humeur (**144, 145**).

4.3.1 Dépression au cours de la période prémenstruelle

Lors de la première moitié du cycle ovarien, appelé phase folliculaire, la FSH (hormone folliculo-stimulante) stimule la maturation des follicules ovariens et la sécrétion d'estradiol augmente. Lorsque la concentration d'estradiol atteint son maximum, un mécanisme de rétrocontrôle positif provoque un pic de FSH et surtout de LH (hormone lutéinisante), responsable de la libération de l'ovocyte par le follicule mûr. Il s'agit de l'ovulation, qui a généralement lieu au 14^e jour du cycle. En absence de fécondation de l'ovocyte, le corps jaune dégénère et les taux sériques d'estradiol et de progestérone chutent jusqu'à leur plus bas niveau, entraînant la désagrégation de la couche fonctionnelle de l'endomètre et un écoulement sanguin : les menstruations (ou règles).

Certaines femmes semblent particulièrement vulnérables aux modifications de l'humeur au moment de la fin de la phase lutéale, lorsque les taux d'estradiol et de progestérone sont fortement instables. Dans sa forme la plus sévère, on parle de syndrome dysphorique prémenstruel. Celui-ci affecterait 3 à 9 % de la population générale (**146**). Outre le syndrome dysphorique prémenstruel, certaines études ont également suggéré que les caractéristiques du cycle menstruel telles que l'abondance du flux menstruel (**147, 148**), une durée courte des cycles (**149, 150**) ou leur irrégularité (**150**) étaient également associées à un risque plus élevé de troubles psychologiques.

4.3.2 Dépression au cours de la grossesse et dépression postpartum

En cas de fécondation de l'ovocyte, l'hormone HCG (hormone gonadotrophine chorionique) est responsable de l'augmentation des taux d'estradiol et de progestérone via la stimulation du corps jaune. Vers la 10^e semaine de grossesse, le placenta prend alors le relai en sécrétant de grandes quantités de progestérone et d'estradiol dont les taux vont continuer à augmenter jusqu'à l'accouchement (**151**).

La prévalence de la dépression augmenterait chez la femme enceinte entre le premier et les deux derniers trimestres de la grossesse, passant de 7,4 % à 12,0 % environ (**152**). D'autre part, la chute des taux hormonaux d'estrogènes et de progestérone après l'accouchement est

INTRODUCTION GÉNÉRALE

également associée à la survenue d'une dépression appelée « *postpartum* » qui touche environ 15 % des femmes (153). L'implication des variations hormonales dans la dépression *postpartum* est appuyée par le fait que plus de 60 % des femmes ayant un antécédent de dépression *postpartum* développaient une dépression après réduction expérimentale des taux d'hormones sexuelles (153), alors qu'aucune des femmes sans antécédent ne déclarait de tels symptômes, suggérant ainsi que la baisse des taux hormonaux pourrait entraîner la survenue de troubles de l'humeur uniquement chez un sous-groupe de femmes particulièrement sensibles aux fluctuations hormonales.

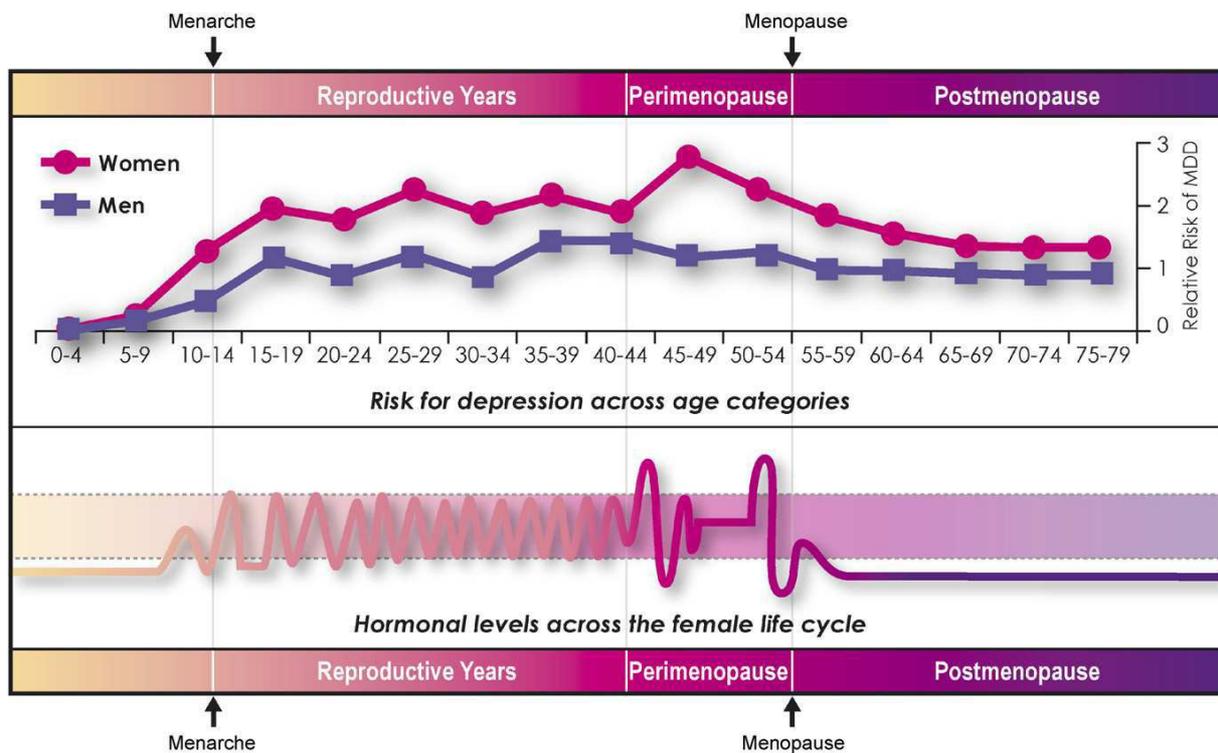


Figure 4 : Evolution de la prévalence de la dépression chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge

4.3.3 Fluctuations hormonales et dépression : un modèle de continuum

Comme nous l'avons précisé précédemment, avoir un antécédent de dépression est un facteur prédictif de la survenue de nouveaux épisodes dépressifs. De nombreuses études ont, de plus, montré que les femmes ayant eu un épisode dépressif lors d'importantes fluctuations hormonales étaient à risque de nouvel épisode lorsqu'elles étaient ré-exposées à ces fluctuations, et notamment lors du passage à la ménopause (154–156). Cependant, les épisodes dépressifs lors du passage à la ménopause ne sont pas toujours des épisodes récurrents. Une étude précise d'ailleurs que la dépression en péri-ménopause n'est pas toujours accompagnée d'un antécédent de trouble dépressif prémenstruel (157). Ces observations ont toutefois conduit à faire l'hypothèse d'une vulnérabilité biologique aux fluctuations hormonales chez certaines femmes (158).

4.4 *Ménopause et dépression*

En raison des caractéristiques démographiques et du vieillissement global de la population, le passage à la ménopause des femmes issues du baby boom (1946-1964) souligne l'importance de mieux identifier les facteurs de risque associés à la symptomatologie dépressive chez la femme en post-ménopause.

4.4.1 Vieillissement ovarien et ménopause

La ménopause est définie comme l'arrêt définitif des cycles menstruels qui correspond à la cessation des fonctions ovariennes et de la production des hormones reproductives : les estrogènes ou la progestérone. Le passage à la ménopause est daté au moment des dernières menstruations, celle-ci n'étant confirmée qu'après une année d'aménorrhée. L'arrêt des sécrétions ovariennes peut, en outre, être confirmé par l'absence de saignement après l'administration d'un progestatif pendant quelques jours ou par dosage hormonal.

Le vieillissement ovarien peut être scindé en différentes périodes (159, 160) : la période reproductive, la transition ménopausique et la post-ménopause ont été décrites par Soules et al. (Figure 5). La ménopause est précédée d'une longue période de transition : la transition ménopausique, qui peut s'étendre sur 10 à 15 ans (161). Elle est caractérisée par la variabilité de la durée des cycles menstruels et par l'importance des fluctuations des taux hormonaux. On distingue la phase précoce et la phase tardive de la transition ménopausique. La phase précoce de la transition ménopausique débute lorsque la durée de deux cycles menstruels

INTRODUCTION GÉNÉRALE

consécutifs diffère de 7 jours ou plus. Les niveaux de FSH varient alors principalement au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel, tandis que les niveaux d'estrogènes restent relativement stables (162). La phase tardive débute correspond à la survenue d'une aménorrhée de 60 jours au minimum et coïncide avec l'augmentation continue des niveaux de FSH, bien au-delà des taux connus en période reproductive.

Les dernières menstruations marquent le début de la période post-ménopausique. La post-ménopause peut également être divisée en deux périodes distinctes (159). La première période, d'environ 5 ans, est appelée post-ménopause précoce. Elle recouvre la période au cours de laquelle le taux de FSH continue d'augmenter et le taux d'estrogène de diminuer (pendant 2 ans environ), puis la phase de stabilisation des taux hormonaux. Après la stabilisation de ces taux, c'est le début de la post-ménopause tardive correspondant à une période au cours de laquelle les modifications endocriniennes sont limitées. Les taux d'estrogène et de progestérone sont alors particulièrement faibles. Cependant, une faible quantité d'estrogène (principalement l'E1), reste synthétisée par les tissus périphériques.

Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
Duration of Stage:	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amenorrhea x 12 mos	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Figure 5 : Etapes du vieillissement reproductif, d'après Soules et al., 2001 (159).

4.4.2 Dépression au cours de la transition ménopausique

L'association entre les troubles dépressifs et le statut ménopausique fait l'objet de controverses. En 2005, le *National Institute of Health* concluait à un degré d'évidence limité de l'association entre la transition ménopausique et les modifications de l'humeur chez la femme (163).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Des études épidémiologiques ont cependant montré que, comparée à la période reproductive, la transition ménopausique était associée à une prévalence plus élevée de la dépression et ce, après ajustement sur les antécédents de dépression, les symptômes de la ménopause ou les troubles du sommeil (**164, 165**). Auprès de 436 femmes de la *Penn Ovarian Aging Study*, suivies pendant 4 ans, un risque augmenté de symptômes dépressifs ($CES-D \geq 16$) était retrouvé en transition ménopausique précoce ($OR=1,55 [1,04-2,32]$) et davantage encore en transition ménopausique tardive ($OR=2,89 [1,29-6,45]$) (**165**). Le risque semblait ensuite diminuer en post-ménopause ($OR=0,78 [0,10-6,17]$). Dans la *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), 3302 femmes de 42 à 52 ans ont été suivies entre 1995 et 2002 grâce à la CES-D et les symptômes dépressifs ont été définis par un score CES-D égal ou supérieur à 16 (**166**). La prévalence des symptômes dépressifs était significativement plus élevée chez les femmes au cours de la transition ménopausique mais aussi en post-ménopause ($OR=1,57 [1,15-2,15]$), ainsi que chez les femmes sous THM ($OR=1,43 [1,10-1,85]$). Les femmes ne présentant pas de symptômes dépressifs en début de suivi avaient également des risques significativement plus élevés. Une récente étude menée auprès de 221 femmes âgées de 42 à 52 ans montrait également une augmentation du risque de dépression majeure au cours des premières années suivant la ménopause, comparé à la pré-ménopause (**167**).

Des études longitudinales ont également suggéré une association entre la transition ménopausique et le risque de dépression incidente (**168, 169**). Après 8 ans de suivi, Freeman et al. ont montré que 50 % des femmes faisaient l'expérience de nouveaux symptômes dépressifs ($CES-D \geq 16$) au cours de la transition ménopausique et que 26 % remplissaient les critères diagnostiques de MDE (**169**).

Lors de la transition ménopausique, le risque de dépression est d'ailleurs fortement marqué chez les femmes présentant des troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur notamment) (**165, 169, 170**). Outre l'altération de la qualité de vie liée à ces troubles, une physiopathologie hormonale commune à la dépression et aux troubles vasomoteurs a été suggérée, impliquant les fluctuations hormonales (**168**). L'augmentation du risque de dépression lors de la transition ménopausique a, dans un premier temps, été expliquée par une faible concentration d'estrogènes circulants. Cependant, les concentrations en estrogènes ne déclinent pas progressivement au cours de la péri-ménopause et augmenteraient même au cours des premières années de transition ménopausique (**171**).

L'hypothèse que les fluctuations hormonales, plus que la concentration réelle en différentes hormones, sont liées aux troubles de l'humeur est ainsi plus vraisemblable. Cette hypothèse

est confortée par les travaux de Freeman et al, qui montrent que l'augmentation de la variabilité des taux d'E2, de FSH ou de LH est associée au risque de dépression (165, 169). De même, une récente étude de Ryan et al. a mis en évidence que la diminution des taux d'E2 et l'augmentation de la FSH, plutôt que la valeur brute de ces taux, était associée aux symptômes dépressifs chez des femmes post-ménopausées (172).

Il a en outre été observé que les femmes exposées aux fluctuations des concentrations hormonales au cours d'une transition ménopausique de durée plus longue avaient un risque de dépression plus élevé (173), et ce indépendamment des antécédents de dépression, des bouffées de chaleur ou de l'exposition à des événements stressants.

Cependant, outre cette hypothèse hormonale, nous ne pouvons ignorer la complexité des modifications psychosociales (exposition à davantage d'évènements stressant, changement du mode de vie, de l'image corporelle, etc.), ou cliniques (pathologies chroniques) en jeu au passage à la ménopause et pouvant être associée à la dépression (174, 175).

4.4.3 Caractéristiques de la ménopause et dépression

Des études ont précédemment suggéré que l'âge à la ménopause était inversement associé à la symptomatologie dépressive (176, 177). Cependant, du fait de leur design transversal, elles ne permettaient pas de préciser le sens de l'association. En effet, ce lien pourrait en retour être expliqué par vieillissement ovarien plus précoce chez les femmes dépressives en pré-ménopause, comme le suggèrent de précédentes études (178, 179).

D'autre part, il a été suggéré que la ménopause artificielle pouvait avoir des effets délétères sur le vieillissement cérébral (180). L'ovariectomie bilatérale intervient le plus souvent à un âge précoce et les modifications hormonales qui en résultent sont plus abruptes que dans le cas de la ménopause artificielle : elle conduit à une chute brutale des taux d'estrogènes circulants, mais également des taux de progestérone ou de testostérone (161). Les études épidémiologiques qui se sont intéressées aux effets de la ménopause chirurgicale sur les modifications de l'humeur ont cependant obtenu des résultats discordants. L'ovariectomie bilatérale a été associée à une diminution du risque de symptômes dépressifs à court terme (181, 182) mais pourrait être associée à un sur-risque de dépression ou d'anxiété sur le long terme (180). L'association inverse a également été trouvée, les femmes présentant des symptômes dépressifs ayant plus de chances de connaître une ménopause chirurgicale (183).

Enfin, les troubles de l'humeur en post-ménopause pourraient être secondaires aux symptômes physiques de la ménopause, notamment aux bouffées de chaleur ou aux sueurs nocturnes (184). Une association entre les symptômes de la ménopause et la survenue de la dépression a été retrouvée dans de nombreuses études (185–187). L'association entre les bouffées de chaleur et la dépression pourrait d'autre part, être expliquée par des mécanismes endocriniens communs, notamment la diminution des taux d'estrogène, impliquée dans la symptomatologie dépressive et les symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur (188).

4.5 *Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) et la dépression*

4.5.1 **Les traitements de la ménopause**

Lors du passage à la ménopause, les fluctuations puis la forte diminution des taux d'estrogènes circulants favorise l'apparition de troubles climatériques (bouffées de chaleur le plus fréquemment, sécheresse et atrophie vaginale, troubles urinaires, etc.) et le développement de l'ostéoporose. Le THM vise à compenser la baisse des taux d'hormones circulants par l'administration d'hormones exogènes, notamment l'estrogène. Leur efficacité a été démontrée principalement concernant les effets secondaires de la ménopause (189).

Les premiers THM voient le jour au début des années 1940 et sont alors des estrogènes dérivés de l'urine de jument gravides (les estrogènes conjugués équins). A partir de 1975 a été mise en évidence une augmentation du risque du cancer de l'endomètre chez les femmes utilisant des estrogènes seuls (190, 191) par rapport aux non-utilisatrices. Ce risque était cependant moins important lorsque les estrogènes étaient combinés à une dose adéquate de progestatif (192). Le traitement combiné représente ainsi le traitement de référence chez les femmes non-hystérectomisées.

En revanche, comparées aux estrogènes seuls, les associations estro-progestatives ont été associées à une augmentation plus marquée de risque de cancer du sein (193, 194). Ainsi, chez les femmes hystérectomisées qui ne sont plus sujettes au cancer de l'endomètre, les traitements à base d'estrogènes seuls sont de préférence prescrits.

Molécules et voie d'administration des THM

Il existe une grande diversité de THM selon le type de molécules utilisées, leur dose et la voie d'administration des estrogènes. Estrogène(s) et progestatifs sont administrés soit séparément, soit sous forme d'une préparation qui les combine directement (« préparation fixe »). Les

INTRODUCTION GÉNÉRALE

estrogènes conjugués équins, l'estradiol, les estrogènes conjugués équins, l'estriol sont les estrogènes les plus utilisés dans les préparations.

Ils peuvent être administrés par voie orale, vaginale, intramusculaire, nasale mais aussi par voie cutanée, ce qui entraîne une diffusion lente des estrogènes et une plus grande stabilité des concentrations sanguines, comparé à ceux obtenus par voie orale. De plus, lorsque l'estradiol est administré par voie orale, le ratio des taux d'estrone et d'estradiol circulant sont de l'ordre de 5 à 7, quelle que soit la dose d'estradiol administrée (195). Or, l'administration par voie cutanée entraîne un ralentissement de la conversion en estrone de sorte que le rapport des estrone/estradiol soit proche de 1, ce qui correspond au ratio physiologique observé en pré-ménopause (196).

Outre la progestérone naturelle, de nombreux progestatifs de synthèse ont été dérivés de la progestérone et de la testostérone. La dydrogestérone est l'isomère de la progestérone et est proche de sa structure chimique. Les dérivés de la progestérone sont les dérivés prégnanes et norprégnanes, ceux de la testostérone sont les estranes et les gonanes. La configuration stéréochimique de ces différents progestatifs de synthèse explique leur affinité relative pour le récepteur d'autres stéroïdes ; ils peuvent ainsi induire ou inhiber leur fonction. La tibolone constitue un THM à part, dans la mesure où il s'agit d'un progestatif qui a également une activité estrogénique et androgénique. Il n'est donc pas nécessaire de lui adjoindre un estrogène.

Prise des THM en France et dans le Monde

De manière générale, la prévalence d'utilisation des THM a fortement augmenté jusqu'aux années 2000-2002. En France, au cours de cette période, entre 20 et 25 % des femmes âgées de 40 à 65 ans prenaient un THM (197).

Les résultats de l'essai américain Women's Health Initiative (WHI) en juillet 2002, puis ceux de l'étude observationnelle britannique la Million Women Study (MWS) en août 2003, ont permis de préciser les risques et les bénéfices des THM.

L'essai WHI estro-progestatif *versus* placebo a été mené sur 16608 femmes âgées de 50 à 79 ans, ménopausées et non hystérectomisées. Il avait pour objectif d'évaluer les effets de l'association continue d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone, traitement alors majoritairement utilisé aux Etats-Unis, sur la prévention des maladies cardiovasculaires et des fractures du col du fémur, mais aussi sur le risque de cancer du sein et du côlon (193, 198). Au bout de 5,2 années de suivi, l'essai fut prématurément arrêté du fait

d'une augmentation du risque de cancer du sein, de pathologie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde.

L'enquête de cohorte prospective MWS a inclus plus d'un million de femmes âgées de 50 à 64 ans (194). Après 2,6 ans de suivi moyen, les résultats confirmaient une augmentation du risque de cancer du sein associé à la prise de THM d'autant plus élevé que la durée de prise était longue. Cette augmentation de risque était par ailleurs limitée à la période d'utilisation des THM et était plus élevée chez les utilisatrices de traitements estro-progestatifs que chez celles utilisant des préparations à base d'estrogènes seuls.

Du fait de la médiatisation de ces résultats, après 2002, la mise sous THM de femmes nouvellement ménopausées a diminué d'environ 70 %. D'après les résultats obtenus par deux études prospectives (E3N et Gazel), avant 2002, environ 57 % des femmes nouvellement ménopausées étaient mises sous THM, tandis elles n'étaient plus que 19 % après 2002 (199).

4.5.2 Effet des traitements hormonaux de la ménopause (THM) vis-à-vis de la dépression

En 1997, une méta-analyse rassemblant 26 études (essais contrôlés randomisés ou études de cohorte prospectives) a montré qu'environ 76 % des femmes utilisant des THM présentaient des scores de dépression plus faibles que les non-utilisatrices, correspondant à une taille d'effet (TE) d'environ 0,7 (200). L'utilisation de traitements à base de progestatifs seuls ou d'estrogènes combinés à un progestatif était associée à une réduction plus modeste de ces scores (TE = 0,39 et 0,45 respectivement), comparée à l'utilisation d'estrogènes seuls (TE = 0,78) ou d'estrogènes combinés à un androgène (TE = 1,37). D'autre part, l'effet des THM apparaissait plus important lors de la transition ménopausique qu'en post-ménopause (TE de 1,81 vs. 0,90) et chez les femmes ayant connu une ménopause naturelle, que chez celles ayant connu une ménopause artificielle (TE de 1,52 vs. 0,77). Enfin, la taille d'effet liée à l'utilisation des THM était supérieure pour des durées de traitement supérieures à 8 mois. Cependant, la majorité des études incluses dans cette méta-analyse, ne renseignait pas le score de dépression ou les antécédents de dépression en début de suivi, et sont donc difficilement comparables.

Par la suite, moins que les traitements estro-progestatifs, c'est l'efficacité des traitements à base d'estrogènes seuls qui a été retrouvée, notamment chez des femmes dépressives et en péri-ménopause (201, 202). Chez des femmes dépressives, après administration de 50 µg de

INTRODUCTION GÉNÉRALE

17 β -estradiol par voie transdermique pendant 3 semaines, Schmidt et al. ont décrit une amélioration de l'humeur chez 80 % des femmes, contre 22 % de celles recevant un placebo (201). Des résultats similaires ont été retrouvés par Soares et al. après administration de 100 μ g de 17 β -estradiol par voie transdermique pendant 12 semaines, avec une rémission de 68 % des femmes dépressives sous traitement contre 20 % des femmes prenant un placebo (202). Une autre étude ne retrouvait cependant pas l'effet d'un tel traitement chez les femmes indemnes de dépression en début de suivi (203).

En post-ménopause, les résultats des études demeurent cependant discordants. Si Whooley et al. trouvaient une association transversale inverse entre l'utilisation en cours de traitement à base d'estrogène seul et les symptômes dépressifs (204), auprès de 57 femmes, âgées de 50 à 90 ans, et ménopausées depuis au moins 1 an, l'administration de 100 μ g d'estradiol par voie transdermique n'était pas significativement associée à une diminution des symptômes dépressifs après 8 semaines de suivi (205). Au contraire, une récente étude a même mis en évidence une dégradation de la réponse au stress chez des femmes post-ménopausées âgées de 52 à 83 ans après l'administration d'estradiol de 1 mg/j pendant 1 mois, puis de 2mg/j pendant 2 mois (206). L'efficacité de ces traitements pourrait en outre dépendre de la voie d'administration de l'estrogène. Ainsi, chez des femmes ménopausées chirurgicalement, l'effet des estrogènes seuls administrés par voie orale pendant un an était supérieur à celui des estrogènes administrés par voie transdermique (207).

Concernant les effets des traitements estro-progestatifs, trois essais se sont particulièrement intéressés à l'administration d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone sur la qualité de vie. L'essai HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) et l'essai WHI ont tous deux évalués la santé mentale à l'aide du score au MHI-5 (5-items Mental Health Inventory) et la symptomatologie dépressive grâce l'échelle de Burnam (208) après 3 années de suivi.

Auprès de 2763 femmes ayant un antécédent de maladie coronarienne, l'essai HERS a montré que la prise de THM était associée à une réduction significative des symptômes dépressifs et une amélioration de la santé mentale, mais ce, uniquement chez les femmes ayant des bouffées de chaleur au cours de la semaine précédant l'entrée dans l'étude (209). Sur un plus large échantillon de 16608 femmes, l'essai WHI n'a cependant pas retrouvé de tels effets, y compris sur la sous-population des femmes souffrant de symptômes de la ménopause au début de l'étude (210). Les indicateurs utilisés dans ces études peuvent cependant être critiqués : la sensibilité de l'échelle de Burnam pour détecter les sujets dépressifs a été estimée à 74 % et sa

valeur prédictive positive (probabilité d'être dépressif alors que les symptômes sont significatifs sur l'échelle) est de 20% seulement (211).

Plus récemment, un essai mené chez 3721 femmes âgées de 50 à 69 ans, toutes post-ménopausées, montrait une amélioration de la qualité du sommeil et une réduction des symptômes de la ménopause après l'administration d'un traitement combiné à base d'estrogènes conjugués équinés (0,625 mg) et d'acétate de médroxyprogestérone (2,5/5,0 mg). Cependant, ce traitement n'avait pas d'effet sur les symptômes dépressifs, mesurés grâce à l'échelle CES-D (212).

De récentes données longitudinales en post-ménopause suggèrent d'autre part que, comparées aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les femmes ayant utilisé des traitements à base d'estrogènes combinés à un progestatif de synthèse par voie transdermique était associée à une augmentation du risque de dépression incidente (213).

Comme nous l'avons précisé précédemment au sein des cohortes françaises E3N et Gazel, l'initiation d'un THM a diminué d'environ 70 % après la publication des résultats de l'essai WHI en 2002 (199). Cependant, peu d'études ont permis d'évaluer l'effet de l'arrêt de ces traitements sur le risque de dépression. De manière intéressante, une étude a mis en évidence que cette baisse des prescriptions des THM était conjointe à l'augmentation de prescriptions d'antidépresseurs chez les femmes âgées de 40 ans et plus (214), suggérant ainsi un effet néfaste de l'arrêt des THM sur les troubles de l'humeur. Corroborant cette hypothèse, dans une étude prospective, Scali et al. ont d'autre part montré une augmentation du risque de nouveaux symptômes dépressifs chez les femmes ayant arrêté leur traitement précocement au cours du suivi (213).

5 Influence de l'anthropométrie dans la dépression

5.1 *Epidémiologie de l'obésité*

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une « accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé ». Pour les adultes, l'OMS a proposé d'utiliser, dès 2000, l'indice de masse corporelle (IMC) afin d'estimer le surpoids et l'obésité et d'effectuer des comparaisons au sein de populations différentes. Il est calculé selon la formule suivante :

$$IMC = \left(\frac{\text{poids en kg}}{(\text{taille en m})^2} \right)$$

Plusieurs seuils ont été définis par l’OMS:

- la maigreur correspond à un IMC < 18,5 kg/m²
- la normalité se situe entre un IMC de 18,5 et 24,9 kg/m²
- le surpoids se situe entre un IMC de 25,0 et 29,9 kg/m²
- l’obésité se situe entre un IMC de 30,0 et 39,9 kg/m²
- l’obésité morbide est définie pour un IMC ≥ 40 kg/m²

Pour les population asiatiques en particulier, la prévalence des maladies chroniques liées au surpoids augmentait pour des IMC inférieurs à 25 kg/m², encourageant l’utilisation de seuils différents : 23 pour le surpoids et 27,5 pour l’obésité (215). Cependant, l’IMC est une mesure approximative ne permettant pas de différencier la masse grasse de la masse musculaire. De plus, elle ne permet pas d’appréhender la répartition corporelle de la masse grasse. Or, l’obésité androïde, ou abdominale, serait plus délétère vis-à-vis du risque de maladies chroniques que l’obésité gynoïde (qui correspond à un dépôt graisseux au niveau des fesses et des cuisses). Le tour de taille (TT), le tour de hanches (TH) et le ratio tour de taille/tour de hanches (RTH) sont des indicateurs permettant de mieux appréhender la répartition de la masse graisseuse.

Pour les enfants, il n’est pas possible d’appliquer la même méthode en raison de la croissance staturo-pondérale, différente selon l’âge et le sexe. Des courbes de référence ont été élaborées à partir de la croissance des enfants nées en 1960 et permettent de définir le surpoids et l’obésité (216).

En 2008, le surpoids concernait 1,4 milliards d’individus de 20 ans et plus : 35 % des adultes étaient en surpoids et 11 % étaient obèses. En 2011, le surpoids concernait 40 millions d’enfants de moins de 5 ans (217). En 2009, en France, la prévalence du surpoids et de l’obésité chez l’adulte étaient respectivement de 32,3 % et 15,0 % (contre respectivement 29,8 % et 8,6 % en 1997) (218). Dans les études INCA (Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) 1 et 2, la prévalence du surpoids chez les enfants de 3 à 14 ans est passée de 15,2 % en 1998-1999 à 14,5 % en 2006-2007 (219).

5.2 Modifications hormonales et anthropométrie chez la femme en post-ménopause

De nombreuses études ont montré que la transition ménopausique était associée à une redistribution de la masse grasse et à une modification de la silhouette (220) et en particulier à une accélération de l'augmentation du TT (221).

Grâce à des techniques d'imagerie, il a été montré que les femmes post-ménopausées avaient une masse grasse totale 28 % supérieure à celle des femmes pré-ménopausées (222), la principale différence concernant la masse grasse intra-abdominale, supérieure de 49 %, et la masse grasse abdominale sous-cutanée, supérieure de 22 %. L'augmentation de la masse grasse viscérale lors de la transition ménopausique était également retrouvée dans des études prospectives (223, 224).

Afin d'expliquer l'augmentation de la masse grasse au passage à la ménopause, plusieurs études ont suggéré l'implication des modifications des taux d'hormones endogènes et notamment de l'élévation du taux de testostérone bio-disponible (225–227) et de la diminution conjointe des taux d'estradiol et de SHBG (226, 228).

Concernant le rôle des hormones exogènes, une récente revue de la littérature concluait à l'absence d'association entre la prise de THM à base d'estrogènes seuls ou associés à un progestatif et la prise de poids ou d'IMC moyen en péri- ou post-ménopause (229). La majorité des études s'intéressant au rôle des THM sur l'obésité abdominale rapportait au contraire une réduction de l'obésité abdominale chez les utilisatrices (230–232).

5.3 Mécanismes en jeu dans le surpoids/l'obésité et la dépression

Les émotions et le stress peuvent avoir des effets sur les comportements alimentaires et orienter les individus à faire le choix d'aliments particulièrement énergétiques et riches en sucre (233, 234), y compris chez les adolescents (235). En retour, la consommation d'aliments riches en acides gras saturés, tels que le régime occidental pourrait être associée à un risque de dépression plus élevé, tandis qu'une alimentation riche en acides gras insaturés, de type méditerranéenne, pourrait être associée à une diminution de ce risque (236). Or, comparés à ceux ayant une alimentation plus saine, des apports élevés en graisses saturées étaient également associées à la prise de poids, à une IMC ou à un TT élevé (237–239).

Certains mécanismes endocriniens et métaboliques communs ont été suggérés à la fois pour la dépression et pour l'obésité, tels que l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline ou l'inflammation (240). L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'élévation des taux de glucocorticoïdes seraient d'autre part impliqués dans la physiopathologie de la dépression

mais aussi de l'obésité (241). Une augmentation de la masse grasse, en particulier abdominale, pourrait ainsi être associée à l'élévation des taux de cortisol et à une sur-activation de l'axe du stress lors de l'exposition à un évènement stressant (242, 243).

5.4 *Surpoids, obésité et dépression : une association à double sens*

En 2008, une revue de la littérature des études transversales publiées jusqu'alors et incluant des femmes et des hommes (244), suggérait une association positive entre l'obésité et la dépression. Une méta-analyse rassemblant 25 études transversales menées en population générale et publiées avant septembre 2007, concluait également à une association positive entre l'obésité et la dépression (OR=1,26 [1,17-1,36]), celle-ci étant significativement plus forte chez les femmes (OR=1,31 [1,27-1,40]) (245). Cependant, toutes les études ne concluent pas à une association entre l'augmentation de l'IMC et le risque de dépression. Ainsi, de récentes études transversales ont suggéré une association inverse entre l'obésité et les symptômes dépressifs au sein d'une population âgée de 60 à 85 ans en Corée (246) ou de plus de 55 ans en Chine (247). Auprès de 43534 hommes et femmes âgés de 18 à 90 ans et vivant aux Pays-Bas, De Wit et al. ont suggéré l'existence d'une association en U entre l'IMC et la dépression évaluée grâce au *Mental Health Inventory* (248). Enfin certaines études ne retrouvaient aucune association (249). Les études s'intéressant à l'association entre une faible corpulence et la dépression sont cependant rares, notamment en raison d'un faible nombre de participants dont l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m² au sein de la majorité des études. Par exemple, dans la *National Health and Nutrition Examination Survey*, parmi les 1857 participants, seuls 42 étaient en sous-poids (BMI<18,5 kg/m²), limitant la fiabilité des estimations du risque de dépression au sein de cette catégorie (250).

Les résultats des études longitudinales ont permis de préciser le sens des associations entre le surpoids ou l'obésité et la dépression. Une méta-analyse de ces études a conclu à une association à double sens (251) : le surpoids et surtout l'obésité augmentait le risque de dépression (OR=1,55 [1,22-1,98]) et la dépression à l'entrée dans l'étude augmentait également le risque de devenir obèse au cours du temps (OR=1,58 [1,33-1,87]), mais non d'être en surpoids. L'association entre l'obésité et la dépression était cependant plus marquée chez les hommes et les femmes nord-américains que chez les européens (251).

Si l'association entre l'obésité et le risque de dépression était rapportée par la majorité des travaux (avec un OR entre 1 et 2), la force respective des associations prospectives entre la

dépression et l'obésité ou entre l'obésité et la dépression est encore largement discutée. Une récente revue des études menées en population précisait que, dans ce contexte, l'association entre la dépression et la survenue de l'obésité demeurait moins convaincante (252) que l'association entre l'obésité et la dépression. Cependant, chez les femmes, l'association entre la dépression et la survenue de l'obésité pourrait être plus marquée. Dans un échantillon de 65955 femmes américaines âgées de 54 à 79 ans et suivies pendant 10 ans, l'association prospective entre la dépression et l'obésité (OR=1,38 [1,24-1,53]) étaient en effet plus forte que l'association entre l'obésité et la survenue de dépression (OR=1,10 [1,02-1,20]) (253).

Ces incohérences renforcent la nécessité de mener des études spécifiques chez les femmes et dans des populations européennes qui ont des habitudes alimentaires différentes de celles de populations nord-américaines et qui connaissent une plus faible prévalence du surpoids ou de l'obésité.

5.5 Une association probable avec l'obésité abdominale

L'obésité de type abdominale pourrait être un facteur important afin d'expliquer la relation entre l'obésité et la dépression.

Cette hypothèse est suggérée par les résultats des études transversales (249, 250, 254) et par les résultats d'une récente revue de la littérature et méta-analyse des études menées en population (255). Rivenes et al. ont notamment montré que le rapport tour de taille/tour de hanches restait associé à la dépression chez les hommes comme chez les femmes même après ajustement sur l'IMC (249). Cependant, le design transversal de ces études ne permettait cependant pas de préciser le sens de l'association.

Les résultats des rares études longitudinales suggèrent que l'association entre le RTH et la dépression pourrait, comme l'association observée entre l'IMC et la dépression, être bidirectionnelle. Cette hypothèse s'appuie également sur l'association positive et bidirectionnelle entre la dépression et le syndrome métabolique (256), caractérisé par un large tour de taille et un rapport taille/hanches (RTH). Vogelzangs et al ont mis en évidence que lorsque l'IMC et la masse grasse viscérale étaient ajustées l'une sur l'autre dans un même modèle, seule la masse grasse viscérale était associée au risque de survenue de nouvel épisode dépressif sur 5 ans (257). Cependant, ces résultats étaient significatifs uniquement chez l'homme. A l'inverse, une association entre l'augmentation du score obtenu sur l'échelle

CES-D et l'augmentation de l'adiposité viscérale a été observée chez les femmes d'environ 50 ans (258).

5.6 Corpulence aux différents âges et dépression

L'influence sur la dépression des caractéristiques anthropométriques précoces et des variations de corpulence au cours de la vie sur la dépression reste mal connue.

Une méta-analyse a conclu à une faible association entre la dépression et un petit poids à la naissance mais souligne également l'importante l'hétérogénéité des résultats concernant la relation entre le poids de naissance et la dépression à long terme (259). La seule étude qui distinguait la dépression récurrente de la dépression transitoire ne trouvait aucune association avec le poids de naissance (260).

L'obésité dans l'enfance n'était pas associée à la survenue de désordres psychologiques dans une cohorte britannique initiée en 1970 (261). Cependant, d'autres études ont mis en évidence que, comparé aux non-obèses, les adolescents obèses avaient un risque plus élevé de présenter des symptômes dépressifs à 31 ans (254) ou de développer un nouvel épisode dépressif au cours des 20 années suivantes (262). Notons là encore, qu'une association bidirectionnelle est probable car des études ont également montré que la dépression aux âges précoces était associée à une plus grande prise de poids et à l'obésité chez l'adulte (263, 264).

Jusqu'à présent deux études rétrospectives se sont intéressées aux associations entre la corpulence dans l'enfance et au cours des premières années de vie adulte et suggèrent qu'avoir une corpulence élevée à 5, 10 et 20 ans pourraient être un facteur de dépression et ce, indépendamment de l'IMC au moment de la réponse au questionnaire (236, 265). Pourtant, ces études non pas permis de faire le lien entre la trajectoire de corpulence, c'est-à-dire, l'évolution de la trajectoire au cours du temps, et le risque de dépression.

6 Objectifs de la thèse

La dépression est le trouble mental le plus répandu. En post-ménopause, la dépression est souvent associée à de nombreuses pathologies chroniques dont elle peut aggraver la progression. Cependant, les mécanismes et les facteurs de risque associés à l'humeur dépressive en post-ménopause sont encore méconnus et pourraient être différents selon que la dépression est isolée ou récurrente. Face à l'importance de développer les recherches dans ce domaine, l'étude E3N, dont la majorité des femmes étaient ménopausées en 2005, constituait une population d'étude adaptée.

Au cours de la vie reproductive, certains facteurs reproductifs, coïncidant avec d'importantes fluctuations hormonales, ont été associés à la survenue ou à la récurrence des épisodes dépressifs. Cependant l'effet à long terme de ces facteurs sur les symptômes dépressifs, notamment en post-ménopause reste mal connu, et différents mécanismes biologiques pourraient être impliqués selon qu'il s'agit d'un épisode isolé ou récurrent, et dans le cas d'un événement récurrent, selon que le premier épisode a eu lieu au cours de la vie reproductive, au cours de la post-ménopause précoce ou en post-ménopause tardive.

Les précédentes études suggèrent que l'utilisation des THM pourrait avoir un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs lors de la transition ménopausique, mais ces effets pourraient être moins marqués en post ménopause. Les effets des THM pourraient d'autre part être différents selon que le traitement est initié à proximité ou à distance de la ménopause, selon la voie d'administration ou selon leur formulation. Peu d'études ont jusqu'ici permis d'évaluer les associations entre la prise de THM et les symptômes dépressifs à long terme, notamment après l'arrêt des traitements.

Des résultats discordants ont été rapportés concernant le lien entre les mesures anthropométriques et le risque de dépression, notamment dans des populations européennes où la prévalence de l'obésité est moindre comparées aux populations nord-américaines. Si la majorité des études se sont intéressées à la relation entre l'IMC et la dépression, une meilleure connaissance des associations avec d'autres mesures corporelles telles que le tour de taille, le tour de hanches, ou le rapport tour de taille/tour de hanches est nécessaire afin de préciser l'effet de la répartition grasseuse. Ces considérations sont apparues importantes en post-ménopause, car il s'agit d'une période caractérisée par une modification de la composition

INTRODUCTION GÉNÉRALE

corporelle en faveur d'une augmentation de la masse grasse abdominale. Cela permettrait en outre de mieux comprendre le lien entre la dépression et certaines pathologies chroniques.

De plus, des facteurs anthropométriques précoces pourraient avoir une influence sur le risque de dépression. Cette association est jusqu'à présent peu étudiée et aucune étude ne s'est intéressée à l'influence de la trajectoire de corpulence sur le risque de dépression à long terme.

Le présent travail a donc présenté quatre grands objectifs.

- Le premier a consisté à analyser les relations entre les facteurs reproductifs endogènes au cours de la vie et le risque de symptômes dépressifs sévères en post-ménopause.
- Le second objectif a porté sur l'étude du risque de symptomatologie sévère chez les femmes post-ménopausées en relation avec la prise de THM.
- Notre troisième objectif a porté sur l'analyse de l'association entre les différentes mesures anthropométriques à l'âge adulte et les symptômes dépressifs sévères en post-ménopause.
- Enfin, nous avons examiné l'association entre la corpulence au cours de la vie et la symptomatologie dépressive sévère chez les femmes post-ménopausées.

L'utilisation des données de la cohorte E3N nous a permis de mener ces analyses sur de grands échantillons et indépendamment de nombreux facteurs sociodémographiques, de mode de vie, ou cliniques. De plus, il nous a été possible de considérer les cas de symptômes dépressifs sévères selon qu'ils avaient été précédés d'un premier trouble psychologique ou non.

Les résultats obtenus permettront donc de mieux comprendre l'association entre les facteurs hormonaux et anthropométriques et le risque de symptômes dépressifs sévères chez la femme en post-ménopause. Ils seront susceptibles de venir conforter les précédentes hypothèses ou au contraire de faire émerger de nouvelles voies de recherche, afin de mieux identifier les facteurs de risque de dépression au cours de cette période si particulière de la vie des femmes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 La cohorte E3N

1.1 *Présentation de la cohorte E3N*

L'étude française E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), est une étude prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires, âgées de 40 à 65 ans (c'est-à-dire nées entre 1925 et 1950) et résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1989-1990. L'objectif initial de cette étude était de mettre en évidence les facteurs de risque des principaux cancers chez la femme, qu'ils soient hormonaux, reproductifs, alimentaires ou liés au mode de vie. Cet objectif s'est depuis élargi à l'étude des facteurs associés à d'autres maladies chroniques et à la santé mentale.

Le choix de la MGEN a été motivé par le besoin d'optimiser le suivi à long terme des participantes. Cela était permis par la mise à jour régulière de leurs fichiers. D'autre part, les femmes incluses, principalement salariées de l'Education Nationale, avaient la capacité de répondre régulièrement aux questionnaires détaillés et de donner des réponses de grande qualité.

Après une phase pilote initiée en janvier 1989 au sein de trois départements (le Nord, le Pas de Calais, et le Tarn-et-Garonne), l'étude nationale a été lancée en juin 1990. Parmi les 500 000 femmes initialement sollicitées, près de 100 000 ont signé un accord de participation et ont été recrutées au sein de la cohorte E3N. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

1.2 *Le suivi des participantes*

1.2.1 **Recueil des données par questionnaire**

Les participantes sont régulièrement suivies au moyen d'auto-questionnaires envoyés par courrier postal. Suite à un questionnaire initial au moment du recrutement, 9 questionnaires de suivis (de Q2 à Q10) ont été envoyés tous les deux à trois ans environ entre 1992 et 2011. Alors que les troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été adressés aux femmes

MATÉRIEL ET MÉTHODES

ayant répondu au questionnaire précédent, l'ensemble des autres questionnaires (Q2, Q5, Q6, Q7, Q8, Q9 et Q10) ont été envoyés à l'ensemble des participantes (Figure 6).

Pour chaque questionnaire, en cas de non-retour, au moins deux relances postales ont été effectuées. L'envoi et la réception des questionnaires, aussi bien que le traitement et l'analyse des données s'effectuent au sein de l'équipe 9 du Centre de Recherche en Epidémiologie des Populations (CESP, Inserm UMR1018), implantée à l'Institut Gustave Roussy (IGR).

Le questionnaire initial (Q1) permettait de renseigner des facteurs socio-économiques (le niveau d'études et la profession), certains paramètres anthropométriques (taille, poids et silhouettes à différents âges), des facteurs reproductifs et hormonaux dont l'âge à la ménopause chez les femmes concernées, l'utilisation de méthodes contraceptives, l'état de santé, les éventuels antécédents personnels ou familiaux de maladies, l'activité physique et la consommation de tabac. Tous les questionnaires suivants (de Q2 à Q10) comportaient des questions permettant de mettre à jour l'état de santé des participantes et les informations relatives au poids, à la consommation de tabac, au statut ménopausique ou à la prise de traitements. Le questionnaire Q2 détaillait plus précisément l'histoire reproductive et la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux et traitement de la ménopause si pertinent) ; le 4^{ème} questionnaire (Q4) précisait les différentes mesures anthropométriques actualisées ensuite systématiquement à partir du 7^{ème} questionnaire (Q7) ; les 3^{ème} et 8^{ème} questionnaires (Q3 et Q8) comportaient un questionnaire d'histoire alimentaire.

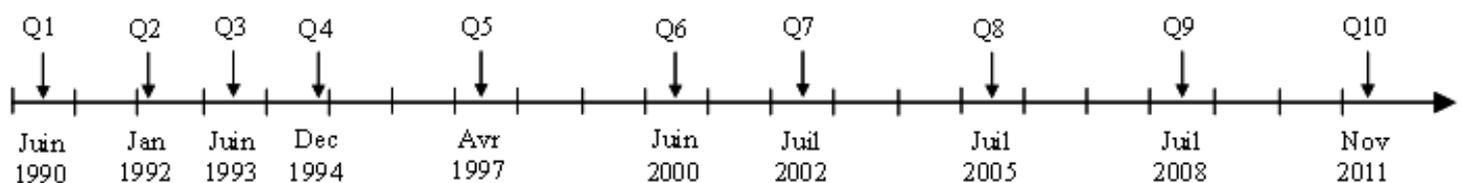


Figure 6 : Chronologie de l'envoi des questionnaires dans l'étude E3N de 1989 à 2011

L'ensemble des participantes ayant renvoyé le premier questionnaire alimentaire (Q3), soit 74 531 femmes, constitue la composante française de l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Cette étude prospective est composée de près de 500 000 participants, hommes et femmes, issus de 10 pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grès, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède). Elle est coordonnée par le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC) à Lyon.

1.2.2 Données de la MGEN

Tous les trois mois, la MGEN met à disposition de l'équipe E3N des données sur le statut vital des participantes. De plus, depuis le 1^{er} janvier 2004, elle fournit également chaque trimestre l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments. Si cela nous permet d'avoir une indication sur l'achat des médicaments par les participantes, cela ne garantit pas qu'elles les aient effectivement consommés.

1.3 Données d'exposition

1.3.1 Facteurs reproductifs endogènes

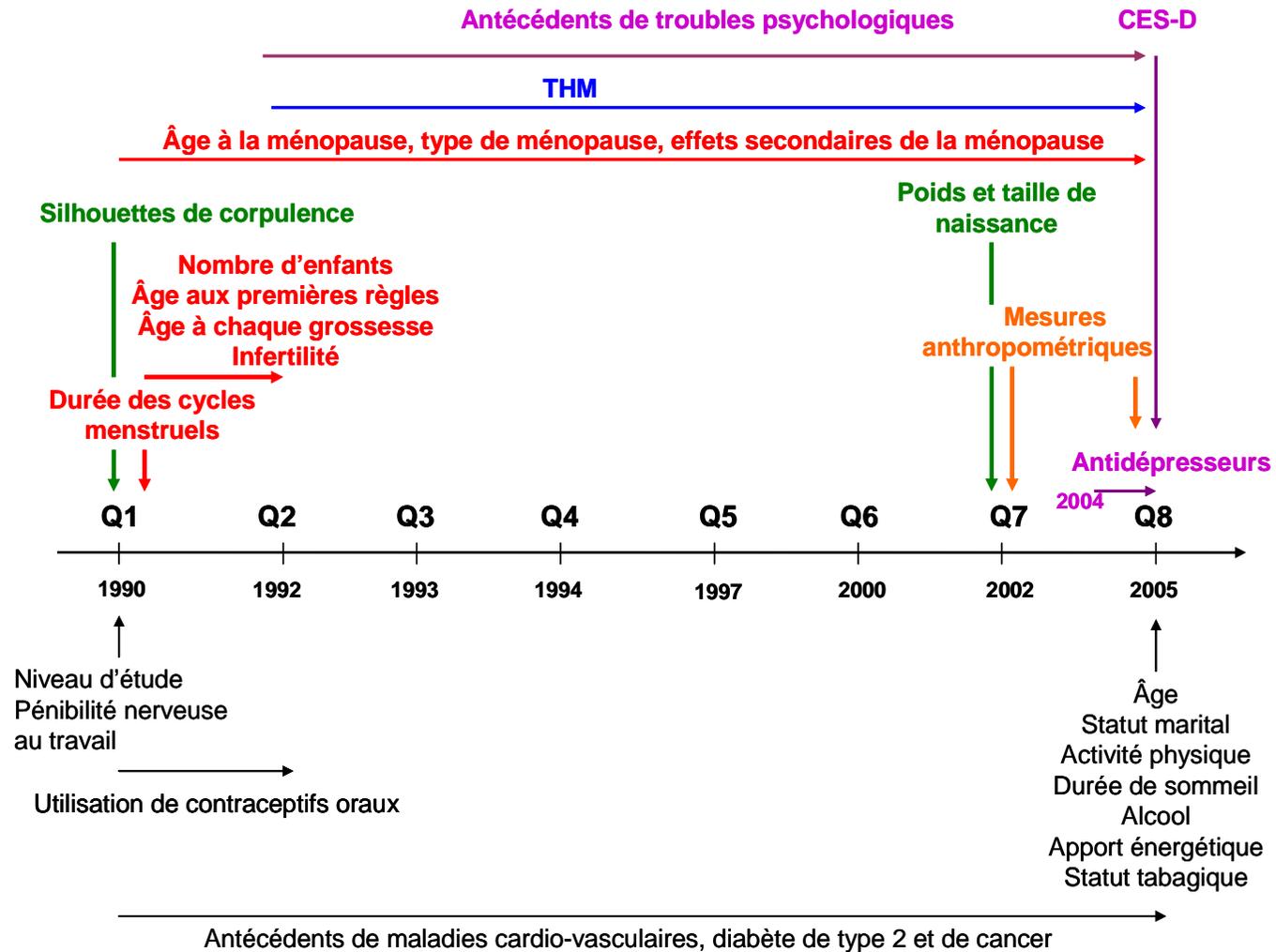
Nous nous sommes intéressés à l'association entre les symptômes dépressifs et : l'âge aux premières règles, la durée du cycle menstruel, l'infertilité, le nombre de grossesses menées à terme ainsi que l'âge à la première et à la dernière grossesse, l'âge et le type de ménopause ainsi que l'expérience de symptômes de la ménopause. Les différents temps de recueil de ces variables sont décrits dans la **Figure 7**.

La durée des cycles menstruels avant la transition ménopausique et en dehors des périodes de contraception orale a été recueillie au premier questionnaire (en 1990).

L'âge aux premières règles ainsi que l'âge à chaque grossesse menée à terme ont été recueillis dans les deux premiers questionnaires de suivi en 1990 et 1992. De plus, à ces deux occasions, des questions sur l'infertilité ont été posées : les femmes ont indiqué les raisons pour lesquelles elles n'avaient jamais été enceintes (stérilité personnelle, de leur conjoint ou autre raison) et si elles avaient suivi un traitement contre la stérilité. Si elles avaient déclaré une stérilité personnelle ou avoir suivi un tel traitement, elles ont été considérées comme ayant eu un antécédent d'infertilité.

Dès leur entrée dans l'étude, les femmes devaient renseigner leur statut ménopausique. Si elles étaient déjà ménopausées, elles pouvaient renseigner leur âge à la ménopause, c'est-à-dire l'âge aux dernières règles, et le type de ménopause, naturelle ou artificielle. En cas de ménopause artificielle, il leur était également demandé de préciser si l'arrêt des règles résultait d'une hystérectomie, d'une ovariectomie bilatérale, d'un traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie.

Par la suite, à chaque questionnaire de suivi, ces informations ont été mises à jour.



Abréviations : CES-D, *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* ; THM, traitement hormonal de la ménopause. En violet, les données relatives à la dépression; en rouge, les facteurs reproductifs endogènes ; en bleu, les caractéristiques d'utilisation des THM ; en orange, les mesures anthropométriques ; en vert, les données de corpulence au cours de la vie ; en noir les facteurs d'ajustement.

Figure 7 : Temps de recueil des différentes variables utilisées, à partir des données de la cohorte E3N

1.3.2 Traitements hormonaux de la ménopause

Les données concernant les THM ont été recueillies à partir du questionnaire Q2 (**Figure 7**). Les femmes devaient y indiquer si elles avaient déjà utilisé des traitements hormonaux pour contraception orale, pré-ménopause, ménopause, maladies du sein, de l'utérus, de l'ovaire, ou autres. Elles devaient aussi préciser, pour chaque épisode de traitement : le nom du traitement, l'âge au début de l'utilisation et la durée d'utilisation (en mois). Pour faciliter l'effort de mémoire, ce questionnaire était accompagné d'un dépliant présentant les photographies en couleur des conditionnements des traitements commercialisés en France. Tous les questionnaires suivants proposaient une mise à jour de l'utilisation des traitements hormonaux (nom des médicaments, date de début d'utilisation et durée d'utilisation). En revanche, aucune question ne portait sur la dose ou sur le schéma d'administration des progestatifs.

A partir des données de chaque questionnaire, il a été possible de reconstituer pour chaque participante, l'historique d'utilisation des THM jusqu'à Q8 (**266, 267**). Pour chaque épisode, de traitement (défini comme l'utilisation sans interruption d'un THM donné), nous disposions de la date de début de l'épisode, de sa date de fin et du nom des traitements utilisés. En dehors de quelques cas particuliers (Estreva®, Climaston® et Femseptcombi®), nous avons pu déduire, à partir des noms de traitement rapportés dans les auto-questionnaires, les paramètres suivants pour chaque épisode de traitement :

- la voie d'administration de l'estrogène (orale, cutanée, vaginale, autre),
- la voie d'administration du progestatif (orale sauf pour le Femseptcombi®),
- le schéma d'administration pour les préparations combinant directement un estrogène et un progestatif (continu séquentiel ; continu combiné ; discontinu combiné ; discontinu séquentiel),
- la molécule estrogénique utilisée,
- la molécule progestative éventuellement utilisée en association avec l'estrogène.

1.3.3 Définition des femmes post-ménopausées

Données sur la ménopause

La ménopause correspond à l'arrêt définitif des règles (cf. 4.4.1), mais il s'agit d'un phénomène progressif qui reste difficile à dater. On convient que la ménopause est confirmée après douze mois d'aménorrhée. Cependant, une femme peut prendre un THM séquentiel et

être réglée artificiellement tout en étant ménopausée. A l'inverse, l'hystérectomie entraîne l'arrêt des règles chez les femmes ménopausées ou non. Si l'ovariectomie bilatérale provoque la ménopause, l'ovariectomie unilatérale n'induit la ménopause que si l'ovaire restant en place est non fonctionnel. D'autre part, une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent également conduire à l'arrêt du fonctionnement ovarien et donc, à la ménopause.

En tenant compte de ces éléments, les différentes informations issues des auto-questionnaires ont été utilisées afin de déterminer le statut ménopausique de chaque participante au moment du remplissage du 8^{ème} questionnaire (Q8), ainsi que le type de ménopause et l'âge à la ménopause chez les femmes ménopausées (266, 267).

Définition du type et de l'âge à la ménopause

Une femme était considérée comme pré-ménopausée si elle se déclarait non ménopausée, réglée sans utiliser de traitement hormonal ou réglée sous pilule contraceptive ou sous progestatif seul.

Une femme était considérée comme ménopausée si elle se déclarait comme tel, si elle prenait un THM, si elle déclarait une absence de règles depuis plus d'un an et qu'elle n'avait pas subi d'hystérectomie ou n'était pas sous traitement progestatif seul continu, si elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou une chimiothérapie/radiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles. Pour certaines femmes ne répondant à aucun des critères susmentionnés, le statut ménopausique n'a pu être déterminé.

Chez les femmes ménopausées, la ménopause était qualifiée d'artificielle si elle faisait suite à une ovariectomie bilatérale, à une radiothérapie ou à une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles. En revanche, la ménopause était considérée comme naturelle dans le cas où la participante le spécifiait ainsi directement dans les questionnaires ou si elle était réglée sous THM.

L'âge à la ménopause a ensuite été déterminé en utilisant les informations suivantes par ordre décroissant de priorité : 1) l'âge d'arrêt définitif des règles si celui-ci avait lieu avant toute prise de THM ; 2) l'âge au moment de l'ovariectomie bilatérale, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles et ce, avant toute prise de THM ; 3) l'âge auto-déclaré de ménopause ; 4) l'âge au début de prise d'un THM ; 5) l'âge aux premiers effets secondaires de la ménopause.

1.3.4 Facteurs anthropométriques

Données anthropométrique au cours du suivi de la cohorte

Les données anthropométriques ont été recueillies dans différents questionnaires.

La taille a été recueillie en 1990 (Q1), 1995 (Q2), 2000 (Q6), 2002 (Q7) et 2005 (Q8). Une taille standardisée a été définie pour chaque femme, correspondant à sa taille avant un éventuel tassement dû à l'âge. Elle correspondait à la taille la plus fréquemment déclarée dans les questionnaires sauf exceptions suivantes : pour les femmes ayant accepté un prélèvement sanguin et ayant passé un examen clinique avec un professionnel médical, la taille alors mesurée a été considérée, si celle-ci ne différait pas de plus de 5 cm avec la taille la plus fréquemment déclarée ; si la première taille renseignée à Q1 ou Q4 était supérieure à la taille la plus fréquemment déclarée, on privilégiait cette première taille déclarée. Enfin, dans le cas où toutes les tailles déclarées étaient différentes, la médiane des tailles déclarées a été considérée.

Les femmes ont également renseigné leur poids et ce, à l'ensemble des huit questionnaires, ce qui nous a permis de calculer un indice de masse corporelle à chaque questionnaire, selon la définition présentée dans la partie 5.4 (poids/taille standardisée²). Cependant, seules les données obtenues aux septièmes et huitièmes questionnaires ont été utilisées dans nos analyses (**Figure 7**).

Les variables de taille et de poids ont été catégorisées en quartiles dans notre population d'analyse. Concernant la catégorisation du surpoids et de l'obésité, nous nous sommes référés aux valeurs seuils de l'OMS définis dans la partie 5.4 (**268**). En raison d'un faible nombre de femmes ayant un IMC inférieur à 18,5 kg/m², nous avons créé une première catégorie rassemblant les IMC inférieurs à 20 kg/m². Notre population étant composée de femmes plutôt minces (IMC médian de 23 kg/m²), nous avons la possibilité d'étudier plus finement la forme de l'association entre l'IMC et la dépression au sein de la catégorie d'IMC dite « normal ». De plus, de précédentes études menées au sein de la cohorte E3N ont mis en évidence une augmentation de risque d'adénomes (**269**) ou de cancer de la thyroïde (**270**) dès 22 kg/m², suggérant les effets délétères d'une augmentation de l'IMC chez la femme avant même la définition du surpoids. Nous avons donc scindé la catégorie « normale » en deux catégories distinctes : de 20 à 22,4 kg/m² et de 22,5 à 24,9 kg/m².

Le tour de taille et le tour de hanches ont été recueillis pour la première fois au quatrième questionnaire (en 1995) mais, pour ce travail, nous avons utilisé les données recueillies au

septième (2002) et huitième questionnaire (2005), ce qui nous a permis de calculer les ratios tour de taille / tour de hanches correspondants. Le tour de taille a été défini comme la circonférence la plus petite entre la dernière côte et la crête iliaque (271) et un schéma décrivait comment prendre les mesures (Figure 7) dans le quatrième et septième questionnaire. Il n'a cependant pas été inclus au huitième questionnaire. Ces variables ont ensuite été catégorisées en quartiles.

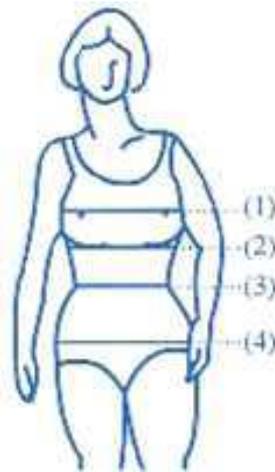


Figure 8 : Schéma permettant l'auto-mesure des variables anthropométriques (1) et (2) : tour de poitrine; (3) : tour de taille; (4) : tour de hanches

Anthropométrie à la naissance

Au septième questionnaire, un ensemble de questions permettait de recueillir des informations sur l'anthropométrie à la naissance (Figure 7). Il était demandé aux femmes si elles étaient nées prématurées, c'est-à-dire née au moins un mois avant la date du terme prévue.

Deux questions permettaient de recueillir le poids à la naissance. La première permettait un recueil de données qualitatives, avec trois modalités de réponse possibles : poids de naissance petit, moyen ou élevé. La seconde question recueillait le poids de manière quantitative (en kg). Au sein de la cohorte E3N, les 10^e et 90^e percentiles de la distribution du poids de naissance étaient de 2500g et 4000g respectivement. Nous avons créé trois catégories de poids à la naissance en donnant la priorité aux informations quantitatives et, à défaut, aux informations qualitatives : petit ou <2500 g ; moyen ou compris dans l'intervalle [2500-4000] g ; élevé ou > 4000 g.

De façon similaire, deux questions, l'une qualitative, l'autre quantitative (en cm), ont été posées afin de recueillir la taille à la naissance. La taille à la naissance a été catégorisée en : petite ou < 48 cm ; moyenne ou comprise entre 48 et 51 cm ; grande ou > 51 cm. Les seuils quantitatifs correspondaient là encore au 10^e et 90^e percentiles de la distribution de la taille de naissance au sein de la cohorte E3N.

Corpulence aux différents âges

Une estimation de la corpulence dans l'enfance et au début de l'âge adulte a été obtenue au premier questionnaire (1990) grâce à l'échelle des silhouettes de Sørensen (272) (**Figure 9**). Les femmes étaient invitées à choisir, parmi huit silhouettes proposées, celle qui correspondait le mieux la leur à différents âges : à 8 ans ; à la puberté ; à 20-25 ans ; à 35-40 ans. Les silhouettes étaient codées de 1 (correspondant la plus faible corpulence) à 8 (corpulence la plus élevée). Etant donné de faibles effectifs, notamment dans les catégories les plus élevées, nous avons établi les regroupements suivants : à 8 ans, à la puberté et à 20-25 ans, les silhouettes 4 et supérieures ont été regroupées ; à 35-40 ans, les silhouettes 1-2 ont été réunies, de même que les silhouettes 5 et supérieures.

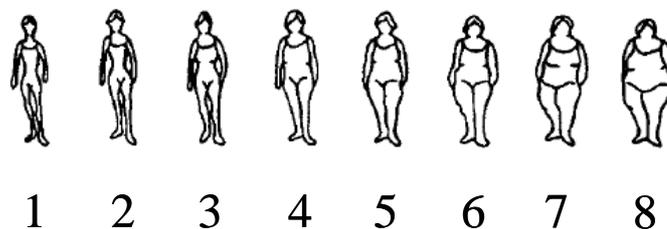


Figure 9 : Silhouettes de Sørensen

Trajectoires de corpulence

Afin d'établir des trajectoires de corpulence au cours de la vie, nous avons utilisé l'approche développée par Nagin (70,71) à partir des silhouettes à différents âges décrites précédemment et non catégorisées. Cette méthode est basée sur un modèle mixte non-paramétrique, également appelé modèle de mélange semi-paramétrique ou analyse en classe latente, qui permet d'isoler des sous-groupes distincts ayant une trajectoire d'évolution similaire au cours du temps. Au lieu d'estimer la variabilité autour de paramètres moyens et sous le postulat d'une distribution normale, les trajectoires individuelles sont définies comme appartenant à un

nombre fini de sous-trajectoires les plus homogènes possibles et une ordonnée à l'origine et une pente qui leur est propre.

Ces sous-trajectoires de corpulence ont été obtenues en utilisant la procédure Traj sous SAS après ajustement sur le poids et la taille à la naissance.

Validation des mesures anthropométriques

L'ensemble des mesures anthropométriques considérées étaient auto-déclarées.

Concernant les valeurs mesurées à l'âge adulte, une étude de validation a été effectuée auprès de 152 femmes de la cohorte résidant en région parisienne et ayant accepté un prélèvement sanguin (273). La veille du prélèvement, un questionnaire leur permettait de détailler leurs mesures anthropométriques et de choisir la silhouette correspondant à la leur, selon une méthodologie similaire à celle décrite précédemment. Le jour du prélèvement, des techniciens étaient chargés de prendre ces mêmes mesures selon un protocole standardisé. Les coefficients de corrélation de Pearson entre les mesures auto-déclarées et cliniques étaient tous supérieurs à 0,79 avec un maximum de 0,94 pour le poids. La corrélation entre la silhouette choisie par le technicien et la silhouette auto-déclarée par la participante était également élevée (coefficient de Pearson = 0,85). Enfin les corrélations de Pearson entre l'IMC et la distribution des silhouettes allaient de 0,77 pour les mesures auto-déclarées à 0,87. Notons cependant que les coefficients de corrélation mesurent la force de l'association entre deux variables et non leur concordance (274) : la corrélation dépend en effet fortement des échelles utilisées et de la dispersion réelle de la variable à laquelle on s'intéresse. Cette étude a toutefois montré que les femmes en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) avaient tendance à surévaluer leur corpulence.

Une étude de validation concernant le poids et la taille de naissance a été menée chez 262 femmes américaines âgées de 42 ans en moyenne (275). Celle-ci a montré qu'environ 73 % des participantes déclaraient correctement leur catégorie de poids à la naissance. La qualité de leur réponse était cependant supérieure lorsque le poids de naissance augmentait, chez les femmes caucasiennes et celles ayant un niveau d'éducation plus élevé.

Les silhouettes aux différents âges n'ont pas été validées dans notre étude mais leur rappel pourrait être également soumis à un biais d'information.

1.3.5 Autres expositions

Nous avons ajusté nos analyses sur de nombreux facteurs susceptibles de jouer le rôle de facteurs de confusion. Le niveau d'étude et la pénibilité au travail ont tous deux été recueillis à l'entrée dans l'étude, tandis que les autres variables ont été recueillies, ou actualisées au huitième questionnaire (**Figure 7**).

Age

L'âge au moment de la réponse au huitième questionnaire a été déterminé à partir de la date de naissance des femmes.

Niveau d'étude

A l'inclusion, une question visait à recueillir le niveau d'étude des participantes : pas d'études ; certificat d'études ; BEPC-CAP ; Bac à Bac +2 ; Bac +3 à Bac +4 ; au moins Bac+5. Ces modalités ont finalement été regroupées en trois classes : inférieur à Bac ; Bac à Bac +2 ; supérieur à Bac. Le mode de la distribution correspondait à la catégorie Bac à Bac +2.

Pénibilité nerveuse au travail

Dans le premier questionnaire (Q1), il était demandé aux femmes si leur travail était nerveusement « très pénible », « pénible » ou « pas ou peu pénible ». Nous avons reclassé les deux premières catégories afin de créer une variable dichotomique (travail nerveusement pénible/ travail pas ou peu pénible).

Statut marital

Au cinquième, septième et huitième questionnaire, les femmes précisaient si elles étaient célibataires, mariées ou en couple, veuves ou divorcées/séparées.

Activité physique récréationnelle

Les participantes étaient invitées, au huitième questionnaire, à indiquer le nombre d'heures consacrées par semaine à différentes activités : à la marche ; au sport intensif ou aux activités vigoureuses (bêcher, sarcler) ; au sport de façon modéré ou aux activités modérées ; au « grand ménage » ; au « ménage léger ». A chacune de ses activités a été attribué un nombre d' « équivalent métaboliques » exprimé en METs/h selon le compendium de l'activité

physique d'Ainsworth. (276). Le *Metabolic Equivalent Task* (MET) est une unité d'effort physique calculé sur la semaine qui permet de comparer et d'additionner les activités d'intensité différentes (sur la base du nombre d'heure par semaine). Elle fournit une estimation du niveau d'activité physique d'un sport ou d'une activité par rapport à l'état de repos (à titre d'exemple, 1 heure de vélo/semaine = 6 METs = 6 fois plus d'énergie dépensée qu'au repos).

Durée de sommeil

La durée de sommeil (en heure par jour) a été obtenue à Q8 puis découpée en : ≤ 6 h et > 6 h de sommeil journalier.

Consommation d'alcool et apport énergétique total sans alcool

Les apports alimentaires ont premièrement été recueillis en 1993-1995 (Q3) à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire. Ce questionnaire a été validé par des rappels de 24h (277). Il était accompagné d'un livret photo, également validé (278), afin de faciliter les estimations de la taille des portions consommées. Les données du huitième questionnaire ont été utilisées afin de déterminer la consommation d'alcool, ainsi que l'apport énergétique sans alcool.

Le questionnaire comportait deux parties. La première, quantitative, recueillait les fréquences de consommation et les tailles de portion habituelles au cours de 8 repas (petit-déjeuner, collation de la matinée, apéritif précédant le déjeuner, déjeuner, collation de l'après-midi, apéritif précédant le dîner, dîner et collation du soir). La participante renseignait sa fréquence de consommation d'un aliment ou groupe d'aliment (fruits ou poisson par exemple) : jamais ou moins d'une fois par mois, de 1 à 3 fois par mois, ou de 1 à 7 fois par mois. Puis, elle estimait la quantité consommée à l'aide du livret de photographies. La seconde partie renseignait, pour chaque groupe d'aliments (poisson par exemple) une fréquence relative de consommation de différents aliments simples (saumon, sardine, etc.), ainsi que l'utilisation de matière grasse, l'ajout éventuel de sucre et le mode de cuisson utilisé. Une pondération de la première partie par la deuxième permettait d'estimer la consommation habituelle de chaque aliment simple. Puis une table de composition dérivée du CIQUAL a permis de convertir la quantité d'aliment en quantité de nutriments, de définir l'apport en alcool et l'apport énergétique total sans alcool.

En 2008, les apports alimentaires et nutritionnels ont été de nouveau estimés à l'aide un questionnaire très similaire, également accompagné du livret photo.

Statut tabagique

Le tabagisme actif a été recueilli à chaque questionnaire et a permis d'identifier les non-fumeuses, les ex-fumeuses et les fumeuses actuelles. Des questions spécifiques concernant la quantité de tabac, la durée de tabagisme et la durée depuis l'arrêt ont permis de vérifier la cohérence de ces données à chaque questionnaire et de les corriger si nécessaire. Si les femmes avaient renseigné leur statut tabagique à Q8, cette information était considérée en priorité (après correction éventuelle). En cas de valeur manquante, l'information renseignée au questionnaire le plus récent était retenue.

Antécédents de maladies chroniques (maladies cardio-vasculaires, diabète de type 2, cancer)

Comme l'ensemble des pathologies, les antécédents de diabète, maladies cardio-vasculaires et de cancer ont été recueillis dans l'ensemble des questionnaires de suivi.

Les cas de diabète et de cancer ont été validés.

La validation des cas de diabète a été effectuée auprès des femmes ayant déclaré, au cours du suivi : avoir un diabète, suivre un régime alimentaire antidiabétique, avoir pris des antidiabétiques ou avoir été hospitalisé pour cause de diabète. Les cas ont ensuite été validés, soit à partir des données de remboursement d'antidiabétiques par la MGEN à partir du 1^{er} janvier 2004 (cf. 1.2.2.), soit à partir d'un questionnaire de validation précisant les conditions de diagnostic, les traitements ou le dernier taux de d'hémoglobine glyquée.

Concernant les cas de cancers, la validation a été réalisée à l'aide des comptes-rendus anatomo-pathologiques. Lorsque les participantes avaient déclaré avoir eu un cancer ou une date de diagnostic, elles étaient invitées à communiquer les adresses de leur médecin traitant ou des établissements hospitaliers fréquentés. Un courrier leur était alors adressé afin d'obtenir les comptes-rendus anatomo-pathologiques correspondants.

Enfin, la validation des cas de maladies cardio-vasculaires étant actuellement en cours, nous nous sommes fiés aux déclarations d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'angine de poitrine déclarés dans chaque questionnaire de suivi. Lorsque la participante avait déclaré avoir eu au moins l'une de ces trois pathologies, nous avons considéré que la femme avait un antécédent de maladie cardio-vasculaire.

Utilisation de contraceptifs oraux

L'utilisation des contraceptifs oraux a été établie grâce aux données recueillies dans les questionnaires Q1 et Q2. Dans le premier questionnaire, les femmes avaient renseigné les méthodes contraceptives, dont la pilule, utilisées au cours de leur vie reproductive. Dans le second questionnaire, elles avaient de surcroît détaillé les épisodes d'utilisation de traitements hormonaux au cours de leur vie (nom, âge de début d'utilisation et durée des traitements). Ces deux sources de données ont ensuite été combinées afin de construire une variable dichotomique selon que les femmes avaient ou non utilisé un contraceptif oral avant la ménopause.

2 Mesures de la dépression

Au sein de la cohorte E3N, nous disposons de trois sources d'information concernant la dépression : l'échelle CES-D, permettant l'évaluation de la symptomatologie dépressive ; l'auto-déclaration de dépression ou troubles psychologiques traités ; les données de remboursement d'antidépresseurs.

2.1 La symptomatologie dépressive

Les symptômes dépressifs ont été évalués en 2005 dans le huitième questionnaire de suivi grâce à la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D). Cette échelle a été développée par Radloff et Locke en 1977 et vise à identifier une symptomatologie dépressive et évaluer son intensité en population générale (29).

Elle repose sur 20 items exprimant des symptômes dépressifs ou des comportements dont l'individu a fait l'expérience au cours de la semaine écoulée. Ces items ont été choisis au regard des principaux axes associés à la symptomatologie dépressive et identifiés cliniquement ou par analyse factorielle : l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, les symptômes psychomoteurs, la perte d'appétit ou les troubles du sommeil.

Au total, 16 items sont formulés de manière négative (*e.g.* « Je me suis sentie seule ») et quatre items de manière positive (*e.g.* « J'ai profité de la vie »). Cette alternance a été réalisée pour éviter les biais liés à la répétition des items.

La fréquence de survenue des symptômes est mesurée au cours des sept derniers jours à l'aide d'une échelle de Likert à 4 points :

- 0 : Jamais, très rarement (moins d'un jour)
- 1 : Occasionnellement (1 à 2 jours)
- 2 : Assez souvent (3 à 4 jours)
- 3 : fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours)

Le score global sur l'échelle se distribue donc entre 0 et 60, et ce, proportionnellement à la sévérité de la symptomatologie dépressive. Radloff a proposé un score seuil égal ou supérieur à 16 pour identifier une symptomatologie dépressive **(29, 279)**. Ce score a été retenu dans la grande majorité des études. Cependant, certains auteurs ont suggéré de retenir un score de 17 et plus pour définir les cas possibles et de 23 et plus pour définir les cas probables **(280)**. Dans des travaux de validation de la version française de cette échelle, Führer et Rouillon ont proposé un seuil de 17 pour les hommes et de 23 pour les femmes **(31)**. La sensibilité obtenue était alors de 0,76 et la spécificité de 0,71.

2.1.1 Fidélité de l'échelle

Radloff et Locke ont estimé la consistance interne de l'échelle CES-D, c'est-à-dire la capacité des items à mesurer la même dimension **(29)**. Elle est communément mesurée par le coefficient alpha de Cronbach qui varie entre 0 et 1. Un coefficient est élevé indique que les items de l'échelle sont bien homogènes. La consistance interne de l'échelle CES-D était élevée en population générale de même que chez les patients psychiatriques (alpha de Cronbach de 0,85 et 0,90 respectivement). Une consistance interne comparable a par la suite été retrouvée dans de nombreuses études **(281)**, y compris dans l'étude française Gazel-Inserm menée en France auprès de 14477 participant âgés de 52 à 66 ans **(282)** : le coefficient alpha de Cronbach était en effet de 0,89.

L'échelle CES-D a spécifiquement été créée pour recueillir la symptomatologie dépressive en cours. Celle-ci est donc appelée à varier au cours du temps, ce qui explique que les corrélations test-retest soient généralement peu élevées. Dans l'étude de Radloff et Locke, en population générale, les coefficients de corrélation étaient ainsi de 0,51 et 0,67 à 2 et 4 semaines respectivement, puis diminuaient avec l'allongement de la période de temps séparant les deux passations ainsi que chez les participants ayant connu un évènement de vie entre les deux temps de mesure **(29)**.

2.1.2 Intérêt et limites

L'utilisation de l'échelle CES-D a été validée dans des populations très diverses (population générale ou échantillons de patients) ainsi que dans différentes tranches d'âge. Son intérêt réside en ce qu'elle permet une approche dimensionnelle de la symptomatologie dépressive et permet de conduire des études de grande ampleur à un coût raisonnable. De plus, utilisée dans de nombreux travaux, elle permet la comparaison des résultats entre différentes études.

Cependant, l'échelle CES-D ne permet pas une évaluation clinique de la dépression et ne peut être utilisée dans des travaux de recherche clinique ou thérapeutique que comme un outil de « dépistage ». De plus, elle ne permet pas de dissocier les cas de dépression des cas d'anxiété ou des cas de troubles bipolaires (283). Dans les études cliniques, l'identification de la symptomatologie dépressive chez un individu grâce à cette échelle doit donc être suivie d'un entretien avec un professionnel de santé formé afin de valider le cas de dépression.

Enfin, l'objectif de cet auto-questionnaire est d'évaluer la symptomatologie dépressive au moment de la réponse au questionnaire. Il ne permet donc pas d'identifier un état dépressif ancien ou d'estimer le temps depuis lequel la symptomatologie dépressive perdure. Etant donné que l'intensité de la symptomatologie dépressive varie au cours du temps (notamment en fonction de l'exposition à des événements stressants ou suite à un traitement), il est préférable que l'échelle CES-D soit ré-administrée de façon régulière.

2.2 *L'auto-déclaration de dépression ou troubles psychologiques ayant nécessité traitement*

Dans le deuxième questionnaire envoyé en 1992, il était demandé aux femmes si elles avaient déjà connu une « dépression ou un trouble psychologique ayant nécessité traitement », ainsi que l'âge au diagnostic. Cette information a ensuite été actualisée à chaque questionnaire de suivi.

2.3 *Définition des cas de SDS « isolés » ou « récurrents »*

Dans ce travail, la définition des cas repose sur l'évaluation de la symptomatologie dépressive par l'échelle CES-D. Nous n'étudions donc pas la dépression, mais la présence de symptômes dépressifs sévères au moment du remplissage de l'échelle, définie par un score égal ou supérieur à 23 obtenu sur l'échelle CES-D.

Afin de faciliter la lecture de cette thèse, nous avons défini :

- les cas de symptômes dépressifs « isolés » par un score égal ou supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, sans antécédent de trouble psychologique ayant nécessité traitement (ultérieurement dénommés « SDS isolés »)
- les cas de symptômes dépressifs « récurrents » par un score égal ou supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, et un antécédent de trouble psychologique ayant nécessité traitement (ultérieurement dénommés « SDS récurrents »)
- les non-cas comme les femmes ayant un score inférieur à 23 sur l'échelle CES-D et n'ayant aucun antécédent de trouble psychologique.

2.4 Les bases de remboursement d'antidépresseurs de la MGEN

Comme nous l'avons précisé précédemment, depuis le 1^{er} janvier 2004, la MGEN met à la disposition de l'équipe E3N les fichiers de remboursement de médicaments, trimestre par trimestre. Dans cette base de données, figure le code du médicament remboursé selon son code dans la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) ainsi que la date de chaque remboursement.

Nous avons identifié les traitements antidépresseurs à l'aide du code « N06A ». L'ensemble des traitements, y compris les spécialités supprimées et les génériques, ont été considérés.

A partir de la date de remboursement à chacun de ces traitements, nous avons défini les utilisatrices en cours comme les femmes ayant reçu le remboursement d'un traitement antidépresseur au cours des 3 mois précédant la date de remplissage du huitième questionnaire, ce qui correspondait à la durée médiane séparant deux remboursements d'antidépresseurs au sein de notre cohorte.

3 Méthodologie statistique

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3 ; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

3.1 Statistiques usuelles

La description des populations d'étude selon les différentes expositions considérées a été réalisée à l'aide des statistiques usuelles, telles que la moyenne, l'écart-type, la médiane ou la fréquence et les tests du chi 2, de Student ou de Wilcoxon Mann-Whitney (dans le cas de

variables ne suivant pas une loi normale) on été utilisés pour les comparaisons de pourcentages ou de moyennes. Cependant, étant donnée la taille importante de nos échantillons, les tests étaient pour la plupart significatifs et nous avons donc également accordés de l'importance aux valeurs réelles de ces paramètres.

3.2 *Modélisation statistique*

Lorsque nous cherchions à expliquer une variable dichotomique (qualitative à deux classes, telle que SDS oui/non), nous avons utilisé des modèles de régression logistique. Lorsque nous voulions expliquer une variable qualitative à plus que deux classes (par exemple : SDS isolés, SDS récurrents), nous avons fait appel à une régression multinomiale qui ne suppose pas d'ordre entre les différentes modalités de l'évènement d'intérêt.

3.2.1 **Modèle logistique**

La régression logistique est un modèle qui permet d'exprimer la relation entre une variable quantitative dichotomique (Y , qui prend la valeur 1 si l'évènement se réalise et 0 si il ne se réalise pas) et p variables explicatives X_i quantitatives ou qualitatives. La probabilité P d'occurrence de l'évènement, connaissant les valeurs prises par les variables indépendantes est égale à :

$$P(Y / X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta_0 + (\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p))}$$

Une autre façon d'exprimer la relation entre P est d'utiliser la transformation dite « logit » :

$$\text{logit } P = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + (\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)$$

L'effet de chaque variable indépendante X_i est exprimé par le coefficient de régression β_i , estimé par la méthode du maximum de vraisemblance. Le terme β_0 est appelé l'intercept et correspond à la valeur du logit lorsque toutes les variables du modèle sont nulles.

L'estimation donnée par la régression logistique est l'odds-ratio (OR). Dans le cas d'une régression logistique simple, incluant une seule variable X à deux modalités x_0 et x_1 , l'OR correspond au rapport des logit :

$$OR = \frac{\frac{P_1}{(1-P_1)}}{\frac{P_0}{(1-P_0)}}$$

Où $P_0 = P(Y = 1 / X = x_0)$ et $P_1 = P(Y = 1 / X = x_1)$

Ainsi $\ln OR = \log it P_1 - \log it P_0 = \beta(x_1 - x_0)$

Et $OR = \exp[\beta(x_1 - x_0)]$

L'interprétation de la valeur de l'OR est en conséquence la suivante : un OR significativement supérieur à 1 indique une association positive entre la variable X et la probabilité de l'évènement, tandis qu'un OR significativement inférieur à 1 correspond une relation inverse entre la variable X et la probabilité de l'évènement.

L'utilisation d'une variable explicative quantitative implique une hypothèse sous jacente : l'hypothèse de linéarité avec le logit. Cela stipule que l'exponentielle du paramètre associé à la variable explicative représente l'OR pour la variation d'une unité de la variable, et ce qu'elle que soit sa valeur.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons estimé et comparé les OR estimé par deux modèles : un modèle M1 avec la variable quantitative et un modèle M2 avec la variable découpée en quartiles.

3.2.2 Modèle multinomial

Le modèle multinomial permet d'estimer l'association entre une variable d'intérêt Y qualitative à plus de deux modalités non ordonnée, et l'ensemble des p variables explicatives, quantitatives ou qualitatives. Le modèle estime la probabilité d'occurrence de chaque catégorie de la variable d'intérêt ($m > 2$) en comparaison à une catégorie de la variable d'intérêt choisie comme référence. Il en résulte le calcul de $m-1$ équations et de $m-1$ logits selon la formule :

$$\logit [P(Y_i \geq m)] = \beta_{m0} + (\beta_{m1} X_1 + \dots + \beta_{mp} X_p)$$

De manière similaire au modèle logistique, les coefficients de régression β_{mi} sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Les *OR* obtenus pour chaque catégorie *m* de la variable d'intérêt sont ensuite obtenus selon la même formule que décrite dans le paragraphe précédent.

3.2.3 Stratégie de modélisation

L'*OR* et son intervalle de confiance à 95 % correspondant à chaque association a été estimé dans deux modèles multivariés: le premier, correspondait au modèle « simple » incluant seulement le niveau d'éducation ; le second était ensuite ajusté sur l'ensemble des facteurs de confusion. Des tendances linéaires ont été testées en assignant la valeur médiane de chaque catégorie à l'ensemble des individus y appartenant et en considérant cette nouvelle variable comme une variable continue.

3.2.4 Traitement des valeurs manquantes

Lorsque moins de 5 % des valeurs d'une covariable étaient manquantes, nous avons imputé la valeur modale (pour les variables qualitatives) ou la médiane (pour les variables quantitatives) de la distribution de cette covariable dans le reste de la population. Il a été montré que le biais est faible dans ce cas (284). Au-delà de 5 % de données manquante, ce qui était le cas pour la pénibilité nerveuse au travail, nous avons créé une modalité spécifique « donnée manquante ».

PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N

1 Description des données recueillies

1.1 Recueil de la symptomatologie sévère avec l'échelle CES-D

Le huitième questionnaire a été envoyé à 94503 femmes et 71412 l'ont retourné. Le taux de réponse s'élevait ainsi à 75,6 %. Seules 2166 (3,0 %) participantes n'avaient rempli aucun item de l'échelle CES-D et 46342 (64,9 %) femmes avaient renseigné l'ensemble des 20 items de l'échelle (**Figure 10**). Chez les femmes ayant une CES-D complète, la prévalence des symptômes dépressifs sévères (SDS) définis pour un score supérieur ou égale à 23 était de 11,0 %.

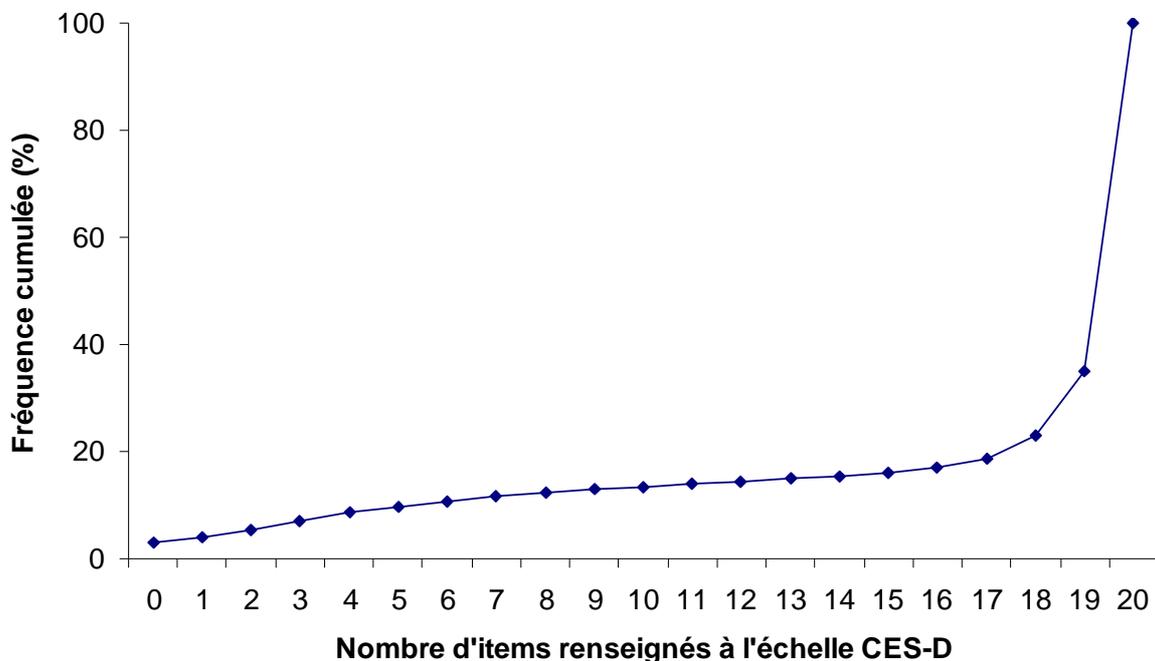


Figure 10 : Fréquence cumulée du nombre d'items remplis à la CES-D, Etude E3N, 2005

1.2 Propriétés psychométriques de l'échelle CES-D

Le coefficient alpha de Cronbach entre les items de l'échelle CES-D était égal à 0,7 et correspondait à une consistance interne « acceptable » selon Kline (285). Elle était cependant inférieure à celle obtenue dans l'étude française Gazel (alpha de Cronbach = 0,9).

Une analyse en composante principale a été menée sur l'ensemble des individus ayant rempli les 20 items de la CES-D. Cette méthode d'analyse de données consiste à identifier les combinaisons linéaires de variance maximale résumant au mieux l'information contenue par l'ensemble des différents items. Ces combinaisons linéaires, ou composantes principales, sont non corrélées. Pour interpréter les proximités entre les variables incluses dans l'ACP sur les plans factoriels, on prête attention à celles se projetant près du cercle de corrélation de rayon égal à 1. Une variable qui se projette « très positivement » sur un axe est très corrélée avec cet axe.

Nous avons donc introduit les 20 items de l'échelle CES-D comme variables actives dans l'ACP, c'est-à-dire, participant à la construction des axes. Deux variables supplémentaires ont également été introduites : la prise d'antidépresseurs (nommée AD) et les antécédents de troubles psychologiques ayant nécessité traitement (nommée ATCD).

Le pourcentage de variance expliquée par le premier axe était de 34,1 % et le pourcentage de variance expliquée par le second axe était de 8,5 %. Les deux premiers axes projetés (**Figure 11**), permettent de capter 42,6 % de l'information. Le fait que le premier axe soit fortement informatif par rapport aux autres met en évidence l'unidimensionnalité de l'échelle CES-D : les divers items du questionnaire évaluent donc bien globalement la même dimension.

Les coordonnées des différents items sur l'axe 1 allaient de - 0,57 à - 0,42 pour les items « positifs » et de 0,39 à 0,77 pour les items négatifs. Les items les plus corrélés à l'axe étaient « J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis » (item 3), « Je me suis sentie très déprimée » (item 6), « Je me suis sentie seule » (item 14), « Je me suis sentie triste » (item 18), « J'ai manqué d'entrain » (item 20), dont les coordonnées étaient égales ou supérieures à 0,69. L'axe 1 discriminait ainsi davantage les sujets selon leur « l'humeur dépressive ». L'axe 2 était quant à lui représenté par les items positifs dont les coordonnées étaient toutes supérieures à 0,57. L'axe 2 correspondait donc à l'humeur optimiste des sujets, indépendamment de leur humeur dépressive. Remarquons cependant que la prise d'antidépresseurs (AD) ou les antécédents de troubles psychologiques ayant nécessité traitement (ATCD) n'étaient pas fortement corrélés aux axes.

PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N

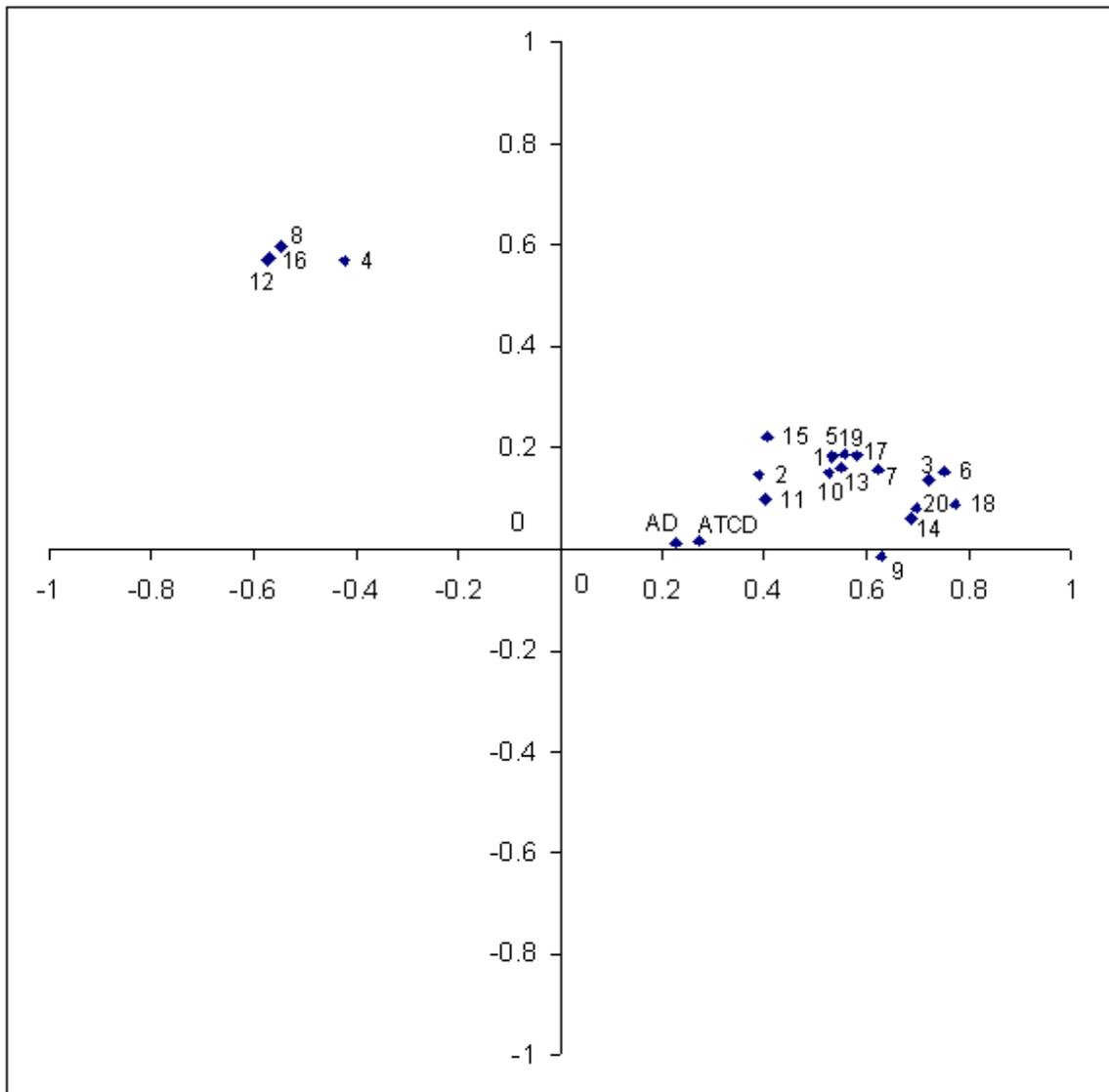


Figure 11 Représentation des deux premiers axes issus de l'analyse en composante principale des différents items de la CES-D

- 1 : J'ai été contrariée par des choses qui d'habitude de me dérangent pas
 - 2 : Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit
 - 3 : J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis
 - 4 : J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres
 - 5 : J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais
 - 6 : Je me suis sentie très déprimée
 - 7 : J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort
 - 8 : J'ai été confiante en l'avenir
 - 9 : J'ai pensé que ma vie était un échec
 - 10 : Je me suis sentie craintive
 - 11 : Mon sommeil n'a pas été bon
 - 12 : J'ai été heureuse
 - 13 : J'ai parlé moins que d'habitude
 - 14 : Je me suis sentie seule
 - 15 : Les autres ont été hostiles envers moi
 - 16 : J'ai profité de la vie
 - 17 : J'ai eu des crises de larmes
 - 18 : Je me suis sentie triste
 - 19 : J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas
 - 20 : J'ai manqué d'entrain
- AD : Remboursement d'antidépresseur
ATCD : Antécédent de trouble psychologique

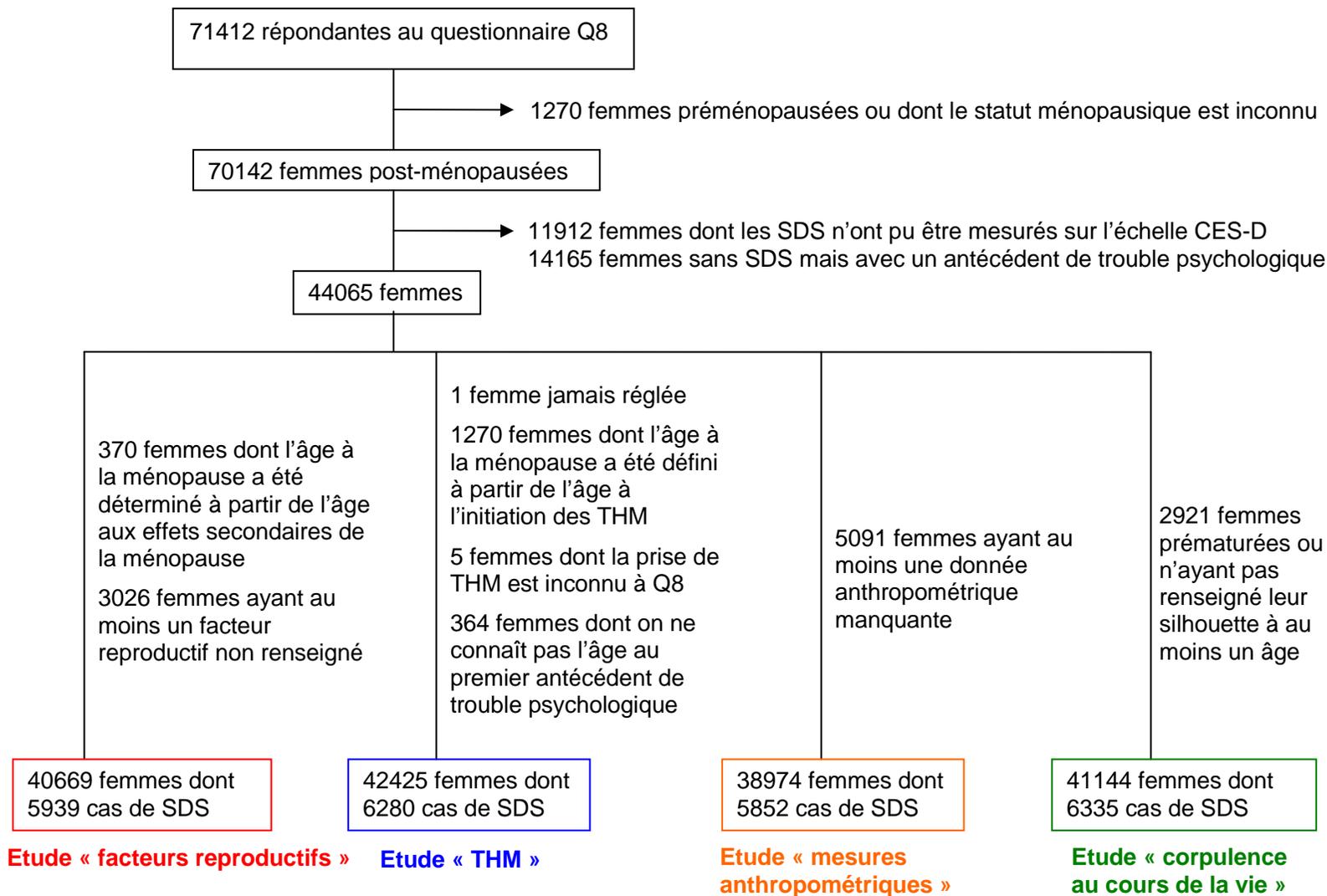
1.3 Reclassement

Certaines femmes ayant au moins une réponse manquante à un item de l'échelle CES-D ont pu être reclassées selon leur symptomatologie dépressive. Après avoir calculé leur score à partir des items renseignés, 2059 femmes avaient déjà un score égal ou supérieur à 23 et ont donc été classées comme ayant des SDS. D'autre part, chez les femmes ayant un score inférieur à 23, nous avons imputé le score le plus délétère, égal à 3, à chaque item manquant. Au total, 10905 femmes avaient un score encore inférieur au seuil de 23 et ont donc été considérées comme n'ayant pas de SDS.

La symptomatologie dépressive sévère a pu être définie pour 59306 femmes au total, soit 83,0 % des femmes ayant renvoyé le huitième questionnaire. La prévalence des SDS s'élevait alors à 12,1 %.

1.4 Caractéristiques des femmes incluses et exclues des analyses

Le diagramme des exclusions selon les différentes études présentées dans ce manuscrit est présenté dans la Figure 12. Dans l'ensemble de ce travail, nous avons exclu 1270 femmes qui n'étaient pas post-ménopausées au moment de leur réponse au questionnaire Q8. Pour nos analyses, nous avons considéré comme groupe de référence le groupe de femmes indemnes de dépression ou de trouble psychologique, c'est-à-dire les femmes n'ayant pas de SDS au huitième questionnaire et n'ayant eu aucun antécédent de troubles psychologique. Pour cette raison, parmi les 70142 femmes post-ménopausées, nous avons exclu 11912 femmes dont les SDS n'ont pu être mesurés sur l'échelle CES-D et 14165 femmes qui avaient eu un antécédent psychologique par le passé mais ne présentaient pas de SDS au moment du huitième questionnaire.



Abréviations : SDS, symptôme dépressifs sévères; THM, traitements hormonaux de la ménopause

Figure 12 : Diagramme des exclusions et des populations d'analyse selon les différentes études

PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N

La comparaison des femmes post-ménopausées incluses et exclues pour ces raisons est présentée dans le **Tableau 1**. Comparées aux participantes incluses dans nos analyses, les participantes exclues étaient plus âgées (65,6 ans contre 64,1 ans en moyenne), avaient un niveau d'éducation inférieur (32,4 % avaient étudié de 15 ans ou plus contre 36,8 % des femmes incluses), étaient moins souvent en couple (67,2 % contre 73,8 %), étaient plus nombreuses avoir connu un travail nerveusement pénible (77,9 % contre 76,4 %), étaient plus souvent en surpoids ou obèses (31,8 % contre 29,9 %), avaient un niveau d'activité physique plus faible (56,1 MET/sem contre 61,5 MET/sem en moyenne), étaient moins souvent consommatrices d'alcool (86,2 % contre 89,3 %), et étaient plus nombreuses à dormir 6 heures ou moins par jour (16,5 % contre 15,1 %). Elles avaient également plus d'antécédents de cancer (14,5 % contre 13,2 %), de diabète de type 2 (6,0 % contre 4,2 %), ou de maladies cardio-vasculaires (5,1 % contre 3,6 %), étaient moins nombreuses à avoir déjà utilisé un contraceptif oral (58,4 % contre 62,2 %), et à utiliser un antidépresseur au moment du remplissage du questionnaire (14,9 % contre 5,8 %).

PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N

Tableau 1. Caractéristiques des participantes incluses et exclues, cohorte E3N, 2005 (n=70142).

Caractéristiques	Incluses (N = 44065)		Exclues (N = 26077)		p
	n	%	n	%	
<i>Caractéristiques sociodémographiques</i>					
Age (années), moyenne (écart type)	64.14	(6.23)	65.56	(6.71)	<0.001
Niveau d'éducation (années)					<0.001
≤12	4482	10.17	3686	14.14	
13-14	23370	53.04	13932	53.43	
≥15	16213	36.79	8459	32.44	
Statut marital					<0.001
Mariée ou en couple	32503	73.76	17524	67.20	
Célibataire	2632	5.97	1554	5.96	
Divorcée ou séparée	4634	10.52	3628	13.91	
Veuve	4296	9.75	3371	12.93	
Pénibilité nerveuse au travail					<0.001
Non	7606	17.26	3735	14.32	
Oui	33653	76.37	20303	77.86	
Donnée manquante	2806	6.37	2039	7.82	
<i>Caractéristiques de mode de vie</i>					
IMC (kg/m ²)					<0.001
≤19.9	5756	13.06	3238	12.42	
20.0-24.9	25116	57.00	14556	55.82	
25.0-29.9	10364	23.52	6410	24.58	
≥ 30.0	2829	6.42	1873	7.18	
Activité physique récréationnelle (METs/sem), moyenne (écart type)	61.52	(50.66)	56.14	(47.77)	<0.001
Consommation d'alcool (g/j)					<0.001
Non consommatrices	4738	10.75	3598	13.80	
≤10	19291	43.78	11286	43.28	
11-20	9245	20.98	4990	19.14	
≥ 21	10791	24.49	6203	23.79	
Statut tabagique					0.527
Non fumeuses	23601	53.56	13879	53.22	
Anciennes fumeuses	17473	39.65	10379	39.80	
Fumeuses actuelles	2991	6.79	1819	6.98	
Durée de sommeil ≤ 6 h/j	6655	15.10	4289	16.45	<0.001
<i>Antécédents médicaux</i>					
Antécédent de cancer	5828	13.23	3775	14.48	
Antécédent de diabète de type 2	1860	4.22	1551	5.95	<0.001
Antécédent de maladie cardio-vasculaire ^a	1568	3.56	1329	5.10	<0.001
Utilisatrices de contraceptifs oraux	27291	62.19	15163	58.37	<0.001
Utilisation de THM					0.004
Jamais	12625	28.65	7345	28.17	
Passée	21404	48.57	12995	49.83	
Actuelle	10036	22.78	5737	22.00	
Utilisation actuelle d'antidépresseurs ^b	2558	5.81	3862	14.85	<0.001

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle; MET, *metabolic equivalent task-hour* ; THM, traitement hormonal de la ménopause

^a Antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine

^b Chez les 69090 femmes encore adhérentes à la MGEN à Q8

1.5 Caractéristiques des femmes selon leur statut dépressif

Les caractéristiques des femmes selon leur statut dépressif sont présentées dans le **Tableau 2**. Comparées aux participantes n'ayant eu aucun épisode dépressif, les femmes ayant des SDS isolés étaient plus âgées ($64,6 \pm 6,4$ ans en moyenne contre $64,2 \pm 6,2$ ans), tandis que les femmes ayant des SDS récurrents étaient plus jeunes ($63,7 \pm 6,0$ ans en moyenne).

Les femmes ayant des SDS récurrents avaient un niveau d'étude inférieur (13,2 % avaient étudié 12 ans ou moins contre 9,6 % des femmes n'ayant jamais eu d'épisode dépressif), elles étaient moins souvent mariées ou en couple (60,9 % contre 75,8 %), avaient plus de chances d'avoir eu une activité professionnelle pénible nerveusement (84,3 % contre 80,1 %), d'avoir un IMC inférieur à 20 kg/m^2 (14,4 % contre 12,8 %) ou d'être en surpoids ou obèses (35,9 % contre 29,3 %) et d'avoir un faible niveau d'activité physique ($53,9 \pm 50,0$ METs/semaine contre $62,6 \pm 50,7$ METs/semaine). Les femmes ayant des SDS récurrents étaient moins souvent consommatrices d'alcool (84,9 % contre 89,9 %) mais étaient plus nombreuses à avoir déjà fumé (52,8 % contre 45,7 %) et ou à dormir 6 heures ou moins par jour (24,1 % contre 13,3 %). Elles avaient plus fréquemment un antécédent de cancer (15,3 % contre 13,0 %), de diabète de type 2 (6,6 % contre 3,9 %) ou de maladie cardiovasculaire (5,7 % contre 3,2 %), et étaient plus nombreuses à avoir déjà utilisé des contraceptifs oraux (64,1 % contre 61,9 %), des traitements hormonaux de la ménopause (74,1 % contre 71,1 %) ou à être utilisatrices d'antidépresseurs (36,5 % contre 2,3 %). Ces différences, quoique moins marquées, étaient retrouvées en comparant les femmes ayant des SDS isolés aux femmes n'ayant jamais été dépressives, excepté que les femmes ayant des SDS isolés étaient moins nombreuses à avoir déjà utilisé des contraceptifs oraux (59,7 %). De plus, comparées aux femmes ayant des SDS récurrents, les femmes ayant des SDS isolés étaient plus souvent veuves (16,3 % contre 12,3 %), avaient plus de chances d'avoir un IMC inférieur à 20 kg/m^2 (15,0 % contre 14,4 %) ou de dormir moins de 6 heures par jour (26,8 % contre 24,1 %).

1.6 Conséquence de l'exclusion

Les femmes exclues de nos analyses pour les raisons précédemment citées avaient donc des caractéristiques associées aux SDS (isolés ou récurrents). Elles étaient notamment plus souvent utilisatrices d'antidépresseurs. Ainsi, il est vraisemblable que notre étude soit sujette à un biais de sélection et sous-estime le nombre de femmes ayant des SDS par rapport à la prévalence que nous observerions dans la population des répondantes à Q8. Les résultats obtenus dans le cadre de ce travail de thèse devront, en outre, être interprétés avec prudence.

PARTIE 1 : La dépression au sein de la cohorte E3N

Tableau 2. Caractéristiques des participantes selon le statut dépressif, Etude E3N, 2005 (n=44065)

Caractéristiques	Aucun épisode dépressif (N = 37226)		SDS isolés (N = 2822)		p ¹	SDS récurrents (N = 4017)		p ²	p ³
	n	%	n	%		n	%		
<i>Caractéristiques sociodémographiques</i>									
Age (années), moyenne (écart type)	64.16	(6.24)	64.57	(6.38)	*	63.65	(6.02)	*	*
Niveau d'éducation (années)					*			*	
≤12	3582	9.62	369	13.08		531	13.22		
13-14	19596	52.64	1587	56.24		2187	54.44		
≥15	14048	37.74	866	30.69		1299	32.34		
Statut marital					*			*	*
Mariée ou en couple	28225	75.82	1832	64.92		2446	60.89		
Célibataire	2170	5.83	182	6.45		280	6.97		
Divorcée ou séparée	3490	9.38	347	12.30		797	19.84		
Veuve	3341	8.97	461	16.34		494	12.30		
Pénibilité nerveuse au travail					*			*	*
Non	6855	18.41	376	13.32		375	9.34		
Oui	28008	75.24	2259	80.05		3386	84.29		
Donnée manquante	2363	6.35	187	6.63		256	6.37		
<i>Caractéristiques de mode de vie</i>									
IMC (kg/m ²)					*			*	*
≤19.9	4756	12.78	423	14.99		577	14.36		
20.0-24.9	21574	57.95	1544	54.71		1998	49.74		
25.0-29.9	8696	23.36	647	22.93		1021	25.42		
≥ 30.0	2200	5.91	208	7.37		421	10.48		
Activité physique récréationnelle (METs/sem), moyenne (écart type)	62.62	(50.69)	57.75	(50.10)	*	53.94	(49.99)	*	*
Consommation d'alcool (g/j)					*			*	*
Non consommatrices	3756	10.09	375	13.29		607	15.11		
≤10	16279	43.73	1271	45.04		1741	43.34		
11-20	8027	21.56	531	18.82		687	17.10		
≥ 21	9164	24.62	645	22.86		982	24.45		
Statut tabagique					*			*	*
Non fumeuses	20234	54.35	1471	52.13		1896	47.20		
Anciennes fumeuses	14636	39.32	1143	40.50		1694	42.17		
Fumeuses actuelles	2356	6.33	208	7.37		427	10.63		
Durée de sommeil ≤ 6 h/j	4931	13.25	756	26.79	*	968	24.10	*	*
<i>Antécédents médicaux</i>									
Antécédent de cancer	4821	12.95	394	13.96		613	15.26	*	
Antécédent de diabète de type 2	1447	3.89	148	5.24	*	265	6.60	*	*
Antécédent de maladie cardio-vasculaire ^a	1191	3.20	149	5.28	*	228	5.68	*	
Utilisatrices de contraceptifs oraux	23032	61.87	1685	59.71	*	2574	64.08	*	*
Utilisation de THM					*			*	*
Jamais	10767	28.92	818	28.99		1040	25.89		
Passée	17925	48.15	1436	50.89		2043	50.86		
En cours	8534	22.92	568	20.13		934	23.25		
Utilisation actuelle d'antidépresseurs ^b	871	2.34	221	7.83	*	1466	36.49	*	*

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; IMC, indice de masse corporelle; MET, *metabolic equivalent task-hour* ; THM, traitement hormonal de la ménopause

^a Antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine

^b Chez les 43463 femmes encore adhérentes à la MGEN à Q8

¹ significativité des tests de comparaison entre les femmes ayant de SDS isolés et celles sans épisode dépressif

² significativité des tests de comparaison entre les catégories de SDS récurrents et celles sans épisode dépressif

³ significativité des tests de comparaison entre les catégories de SDS récurrents et isolés

* p-valeur<0.05

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

1 Introduction

Comme nous l'avons précisé dans notre introduction, la prévalence de la dépression est environ deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme au cours de la vie reproductive (132). Cette différence pourrait être expliquée par l'influence des hormones stéroïdiennes, comme le suggèrent les précédentes études cliniques et épidémiologiques (144, 145). Au niveau du cerveau, l'activation des récepteurs spécifiques aux estrogènes et à la progestérone a une influence sur certains mécanismes impliqués dans la dépression : elle est capable de moduler la disponibilité des neurotransmetteurs au niveau synaptique, la plasticité neuronale, ainsi que la réponse au stress via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (137). Le rôle de ces hormones stéroïdiennes a également été suggéré par les études s'intéressant aux variations d'humeur au cours de la transition ménopausique. En effet, chez certaines femmes, la transition ménopausique est une période de grande vulnérabilité quant à la primo-incidence ou à la récurrence des épisodes dépressifs (166, 186, 286). Cette association pourrait en partie être expliquée par l'importance des fluctuations hormonales survenant au cours de cette période, fluctuations elles-mêmes associées au risque de dépression (169, 172).

On connaît cependant mal l'association entre les événements reproductifs au cours de la vie et le risque de dépression en post-ménopause. Seules deux études ont conduit à suggérer une association positive entre la dépression en post-ménopause et l'irrégularité des cycles en pré-ménopause, la nulliparité ou la ménopause artificielle, ainsi qu'une association négative avec l'âge à la ménopause, en particulier chez les femmes ayant un faible niveau d'éducation (176, 177). L'une des principales limites de ces études est qu'elles ne disposaient que d'une mesure transversale de la dépression sans information sur la date de survenue du premier épisode dépressif. Or, les mécanismes biologiques en jeu pourraient être différents si la dépression est primo-incidente ou si il s'agit d'un événement récurrent dont le premier épisode est survenu avant la ménopause, dans les premières années suivant la ménopause (années au cours desquelles les fluctuations hormonales sont importantes), ou en post-ménopause tardive, caractérisée par la stabilité des concentrations faibles en hormones stéroïdienne (286).

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

Nous avons donc utilisé les données de la cohorte E3N afin d'estimer les associations entre les facteurs reproductifs et le risque de symptômes dépressifs sévères (SDS) isolés ou récurrents et, pour le risque de SDS récurrents, en fonction de la période de survenue du premier épisode (avant la ménopause, en post-ménopause précoce ou tardive).

2 Population d'analyse et modélisation

Pour réaliser cette étude, nous avons considéré les 44065 femmes post-ménopausées ayant répondu au questionnaire Q8 et dont le statut dépressif était connu en 2005 (**Figure 12**). Nous avons ensuite exclu 370 femmes dont l'âge à la ménopause a été déterminé à partir de l'âge à la survenue des effets secondaires et 3026 femmes dont l'information concernant l'âge aux premières règles, la longueur des cycles en pré-ménopause ou le nombre de grossesses menées à terme était manquante. Au total, 40669 femmes ont été incluses dans l'analyse.

Dans un premier temps, un modèle logistique a permis d'estimer les associations entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS au moment de la réponse au huitième questionnaire. Nous avons ensuite utilisé un modèle logistique multinomial afin d'évaluer les associations entre les facteurs reproductifs et les SDS isolés ou récurrents. Dans un second temps, les cas les SDS récurrents ont été dissociés selon la période de survenue du premier épisode : i) avant la ménopause ; ii) au cours des cinq années suivant la ménopause ; iii) en post-ménopause tardive, c'est-à-dire plus de 5 ans après la date de ménopause. Des modèles logistiques ont été générés afin d'estimer les associations entre les cas ainsi définis et les facteurs reproductifs. Le risque d'avoir des SDS avec un premier épisode plus de 5 ans après la ménopause a été estimé dans la population restreinte des femmes dont la ménopause était survenue plus de 5 ans avant la réponse au questionnaire.

L'âge aux premières règles, la durée des cycles menstruels, l'infertilité, le nombre de grossesses menées à terme, l'âge à la ménopause, le type de ménopause et l'expérience de symptômes au moment de la ménopause ont été inclus dans un même modèle, avec les facteurs de confusion suivants : le niveau d'éducation, les difficultés psychologiques liées à l'activité professionnelle, l'âge, le statut marital, le niveau d'activité physique récréationnelle (MET-h/semaine), l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation d'alcool, la consommation de tabac, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de maladies cardio-

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

vasculaires ou de diabète, l'utilisation de contraceptifs oraux et de traitements hormonaux de la ménopause.

3 Résultats

3.1 Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS

Les associations multivariées entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS sont présentées dans le **Tableau 3**. Comparées aux femmes dont la durée des cycles menstruels se situait entre 25 et 31 jours, les femmes dont la durée des cycles égalait ou dépassait 32 jours, ainsi que les femmes ayant eu des cycles irréguliers étaient plus à risque d'avoir des SDS (respectivement $OR = 1,15 [1,04-1,28]$ et $OR = 1,35 [1,19-1,53]$). L'association avec l'infertilité n'était pas significative ($OR = 1,07 [0,96-1,19]$) et aucune augmentation de risque n'était retrouvée chez les femmes nullipares, comparées aux femmes ayant mené une grossesse à terme. Cependant, le risque de SDS diminuait avec le nombre de grossesses menées à terme (p de tendance $<0,001$). Les femmes âgées de 22 ans ou moins à la première grossesse menée à terme étaient à risque augmenté de SDS, comparées aux femmes ayant entre 23 et 24 ans lors de la première grossesse menée à terme.

L'augmentation de l'âge à la ménopause était associée à une diminution du risque de SDS ($OR_{2ans} = 0,98 [0,97-1,00]$). Par rapport à une ménopause naturelle, une ménopause artificielle était associée à une augmentation de risque de SDS ($OR = 1,15 [1,04-1,27]$). De plus, les antécédents de symptômes de la ménopause étaient associés au risque de SDS, notamment chez les femmes en ayant toujours au moment de la réponse au questionnaire ($OR = 1,71 [1,57-1,87]$).

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 3. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs endogènes et le risque de symptômes dépressifs sévères (CES-D ≥ 23), Etude E3N, 2005.

Facteurs reproductifs endogènes	SDS (n = 5939)		
	n	OR	IC 95%
Âge à la ménarche, années			
<12	2483	1.04	0.98 - 1.11
12-13	2798	Référence	
≥ 14	658	1.00	0.91 - 1.10
<i>p-tendance</i>			0.189
Durée des cycles menstruels, j			
≤ 24	547	1.01	0.91 - 1.11
25-31	4520	Référence	
≥ 32	515	1.15	1.04 - 1.28
Irréguliers	357	1.35	1.19 - 1.53
Antécédents d'infertilité			
Oui	477	1.07	0.96 - 1.19
Non	5462	Référence	
Nombre de GMT			
0	739	0.93	0.82 - 1.05
1	1085	Référence	
2	2586	0.86	0.80 - 0.93
≥ 3	1529	0.78	0.72 - 0.86
<i>p-tendance</i>			<0.001
Age à la première GMT, années ^a			
≤ 22	1839	1.14	1.05 - 1.24
23-24	1200	Référence	
25-27	1201	0.96	0.88 - 1.05
> 27	650	0.99	0.90 - 1.09
<i>p-tendance</i>			0.002
Age à la dernière GMT, années ^b			
≤ 26	1531	Référence	
26-29	1168	0.93	0.85 - 1.01
30-32	964	0.95	0.86 - 1.04
> 32	1129	1.09	0.99 - 1.20
<i>p-tendance</i>			0.099
Age à la ménopause, 2 ans			
		0.98	0.97 - 1.00
Type de ménopause			
Naturelle	5231	Référence	
Artificielle	708	1.15	1.04 - 1.27
Symptômes de la ménopause			
Jamais	1039	Référence	
Oui, dans le passé	1820	1.42	1.31 - 1.55
Oui, actuellement	1925	1.71	1.57 - 1.87
Oui, sans précision	1155	1.60	1.46 - 1.75

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; GMT, grossesse menée à terme.

Modèle ajusté sur âge (quartiles); niveau d'éducation (≤ 12 , 13-14, ≥ 15 années); statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); pénibilité nerveuse au travail (oui, non); indice de masse corporelle (≤ 19.9 , 20-24.9, 25-29.9, ≥ 30 kg/m²); activité physique récréationnelle (MET-h/sem, continu); consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], > 20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6 , > 6 h/d); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardiovasculaire (oui, non); utilisation d'un contraceptif oral (oui, non) and utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle). Les femmes n'ayant ni symptômes dépressifs sévères, ni antécédent psychologique ont été prises comme référence.

^a Pour l'âge à la première grossesse menée à terme, 36023 femmes n'ayant aucune valeur manquante et 5190 cas de SDS ont été inclus

^b Pour l'âge à la dernière grossesse menée à terme, 33542 femmes n'ayant aucune valeur manquante et 4792 cas de SDS ont été inclus

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

3.2 Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS isolés ou récurrents

Les associations multivariées entre les facteurs reproductifs endogènes et le risque de SDS isolés ou récurrents sont présentées dans le **Tableau 4**.

L'irrégularité des cycles menstruels au cours de la vie reproductive était associé à une augmentation du risque de SDS isolés (OR = 1,31 [1,10-1,56]) ou de SDS récurrents (OR = 1,39 [1,19-1,63]). Des cycles longs (≥ 32 jours) n'étaient cependant associés qu'au risque de SDS récurrents (OR = 1,19 [1,04-1,36]).

Le nombre de grossesses menées à terme ainsi que l'âge à la ménopause étaient positivement associés à un risque élevé de SDS, qu'ils soient isolés ou récurrent.

Tandis que la diminution de l'âge à la première grossesse menée à terme était associée à une augmentation du risque de SDS récurrents (p de tendance < 0,001), une association positive était observée entre l'âge à la dernière grossesse menée à terme et le risque de SDS isolés (p de tendance = 0,012). Une ménopause artificielle était seulement associée au risque de SDS récurrents tandis que les femmes ayant eu des symptômes de la ménopause étaient à risque plus élevé de SDS et ce quelle que soit leur histoire psychologique, bien que l'augmentation du risque soit plus marquée avec le SDS récurrents.

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 4. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS isolés et récurrents, Cohorte E3N, 2005

Facteurs reproductifs endogènes	SDS isolés			SDS récurrents		
	n = 2589	OR	IC 95%	n = 3350	OR	IC 95%
Âge à la ménarche, années						
<12	1070	1.05	0.96 - 1.15	1413	1.04	0.96 - 1.12
12-13	1229	Référence		1569	Référence	
≥14	290	0.98	0.86 - 1.13	368	1.01	0.89 - 1.14
<i>p-tendance</i>		0.238			0.420	
Durée des cycles menstruels, j						
≤24	237	1.02	0.88 - 1.17	310	1	0.88 - 1.17
25-31	1980	Référence		2540	Référence	
≥32	217	1.11	0.96 - 1.28	298	1.19	1.04 - 1.36
Irréguliers	155	1.31	1.10 - 1.56	202	1.39	1.19 - 1.63
Antécédents d'infertilité						
Oui	196	1.06	0.91 - 1.24	3069	1.07	0.93 - 1.22
Non	2393			281	Référence	
Nombre de GMT						
0	295	0.84	0.70 - 1.01	444	0.99	0.85 - 1.16
1	453	Référence		632	Référence	
2	1143	0.90	0.81 - 1.01	1443	0.83	0.75 - 0.92
≥3	698	0.81	0.71 - 0.91	831	0.77	0.68 - 0.86
<i>p-tendance</i>		0.035			<0.001	
Age à la première GMT, années ^a						
≤22	737	1.02	0.91 - 1.14	1102	1.24	1.12 - 1.38
23-24	549	Référence		651	Référence	
25-27	539	0.95	0.84 - 1.07	662	0.98	0.87 - 1.10
>27	465	1.10	0.96 - 1.26	485	0.90	0.79 - 1.03
<i>p-tendance</i>		0.436			<0.001	
Age à la dernière GMT, années ^b						
≤26	639	Référence		892	Référence	
26-29	506	0.95	0.84 - 1.08	662	0.91	0.81 - 1.01
30-32	422	0.97	0.85 - 1.11	542	0.93	0.82 - 1.04
>32	527	1.20	1.05 - 1.37	602	1.01	0.89 - 1.14
<i>p-tendance</i>		0.012			0.978	
Age à la ménopause, 2 ans		0.98	0.96 - 1.00		0.98	0.96 - 1.00
Type de ménopause						
Naturelle	2316	Référence		2915	Référence	
Artificielle	273	1.00	0.87 - 1.16	435	1.27	1.12 - 1.43
Symptômes de la ménopause						
Jamais	546	Référence		493	Référence	
Oui, dans le passé	791	1.20	1.07 - 1.35	1029	1.67	1.49 - 1.87
Oui, actuellement	760	1.37	1.21 - 1.54	1165	2.10	1.87 - 2.35
Oui, sans précision	492	1.32	1.16 - 1.50	663	1.92	1.69 - 2.17

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; GMT, grossesse menée à terme.

Modèle ajusté sur âge (quartiles); niveau d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 années); statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); pénibilité nerveuse au travail (oui, non); indice de masse corporelle (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²); activité physique récréationnelle (MET-h/sem, continu); consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6, >6 h/d); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardiovasculaire (oui, non); utilisation d'un contraceptif oral (oui, non) and utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle). Les femmes n'ayant ni symptômes dépressifs sévères, ni antécédent psychologique ont été prises comme référence.

^a Pour l'âge à la première grossesse menée à terme, 36023 femmes n'ayant aucune valeur manquante et 5190 cas de SDS ont été inclus

^b Pour l'âge à la dernière grossesse menée à terme, 33542 femmes n'ayant aucune valeur manquante et 4792 cas de SDS ont été inclus

3.3 Association entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS récurrents en fonction de la période de survenue des premiers troubles psychologiques

Comparées aux femmes dont le cycle menstruel durait habituellement entre 25 et 31 jours, les femmes ayant eu des cycles irréguliers étaient à risque de SDS récurrents si le premier épisode de troubles psychologiques survenait avant la ménopause (OR = 1,38 [1,11-1,72]) ou en post-ménopause tardive (OR = 1,61 [1,24-2,09]) (**Tableau 5**). Le nombre de grossesses menées à terme était positivement associé à une diminution de risque de SDS récurrents si le premier épisode de troubles psychologiques s'était déclaré avant la ménopause (p de tendance <0,001) ou dans les 5 premières années suivant la ménopause (p de tendance = 0,020). Le risque de SDS récurrents augmentait lorsque l'âge à la première grossesse augmentait et quelle que soit la période de survenue du premier épisode de troubles psychologiques.

Un âge tardif à la ménopause était associé à une diminution du risque de SDS récurrents avec un premier épisode dans les 5 premières années de post-ménopause (OR_{2ans} = 0,95 [0,91-0,99]) ou en post-ménopause tardive (OR_{2ans} = 0,82 [0,80-0,85]). Cependant, un âge croissant à la ménopause était positivement associé au risque lorsque le premier épisode était survenu avant la ménopause (OR_{2ans} = 0,15 [1,12-1,19]).

Une ménopause artificielle était significativement associée au risque de SDS récurrents seulement lorsque le premier épisode était survenu avant la ménopause (OR = 1,40 [1,18-1,66]). Enfin, les antécédents de symptômes de la ménopause, mais surtout les symptômes de la ménopause au moment de la réponse au questionnaire, étaient positivement associés au risque de SDS récurrents quelle que soit la période de survenue du premier épisode de troubles psychologiques.

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 5. Associations multivariées entre les facteurs reproductifs et le risque de SDS récurrents selon la période de survenue du premier trouble psychologique, Cohorte E3N, 2005

Facteurs reproductifs endogènes	SDS récurrents								
	Premier TP avant la ménopause ^a			Premier TP en post ménopause précoce ^b			Premier TP en post ménopause tardive ^c		
	n = 1856	OR	IC 95%	n = 659	OR	IC 95%	n = 835	OR	IC 95%
Âge à la ménarche, années									
<12	781	1.03	0.93 - 1.14	287	1.08	0.92 - 1.28	345	1.06	0.91 - 1.23
12-13	880	Référence		301	Référence		388	Référence	
≥14	195	1.00	0.85 - 1.18	71	1.05	0.81 - 1.37	102	1.04	0.83 - 1.30
<i>p-tendance</i>			0.608			0.548			0.677
Durée des cycles menstruels, j									
≤24	179	1.08	0.91 - 1.27	68	1.12	0.86 - 1.45	63	0.85	0.65 - 1.11
25-31	1409	Référence		501	Référence		630	Référence	
≥32	167	1.13	0.95 - 1.34	60	1.23	0.93 - 1.61	71	1.23	0.95 - 1.59
Irréguliers	101	1.38	1.11 - 1.72	30	1.08	0.74 - 1.57	71	1.61	1.24 - 2.09
Antécédents d'infertilité									
Oui	173	1.15	0.97 - 1.36	56	1.09	0.82 - 1.45	52	0.85	0.63 - 1.16
Non	1683	Référence		603	Référence		783	Référence	
Nombre de GMT									
0	260	1.10	0.91 - 1.34	79	0.93	0.67 - 1.30	105	0.78	0.58 - 1.07
1	351	Référence		126	Référence		155	Référence	
2	805	0.80	0.70 - 0.92	300	0.86	0.69 - 1.06	338	0.86	0.71 - 1.05
≥3	440	0.77	0.66 - 0.90	154	0.72	0.56 - 0.92	237	0.78	0.63 - 0.96
<i>p-tendance</i>			<0.001			0.020			0.260
Age à la première GMT, années ^a									
≤22	624	1.30	1.13 - 1.50	207	1.03	0.83 - 1.28	271	1.26	1.03 - 1.55
23-24	338	Référence		149	Référence		164	Référence	
25-27	345	0.97	0.83 - 1.13	133	0.85	0.67 - 1.08	184	1.07	0.86 - 1.33
>27	284	0.99	0.83 - 1.17	91	0.73	0.55 - 0.96	110	0.87	0.67 - 1.12
<i>p-tendance</i>			<0.001			0.005			0.006
Age à la dernière GMT, années ^b									
≤26	498	Référence		183	Référence		211	Référence	
26-29	335	0.82	0.71 - 0.95	154	1.02	0.82 - 1.28	173	1.03	0.84 - 1.28
30-32	315	0.96	0.82 - 1.12	99	0.84	0.65 - 1.08	128	0.93	0.73 - 1.17
>32	352	1.03	0.88 - 1.20	99	0.84	0.64 - 1.10	151	1.11	0.88 - 1.40
<i>p-tendance</i>			0.615			0.122			0.574

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

Facteurs reproductifs endogènes	SDS récurrents								
	Premier épisode avant la ménopause ^a			Premier épisode en post ménopause précoce ^b			Premier épisode en post ménopause tardive ^c		
	n = 1856	OR	IC 95%	n = 659	OR	IC 95%	n = 835	OR	IC 95%
Age à la ménopause, 2 ans		1.15	1.12 - 1.19		0.95	0.91 - 0.99		0.82	0.80 - 0.85
Type de ménopause									
Naturelle	1658	Référence		575	Référence		682	Référence	
Artificielle	198	1.40	1.12 - 1.19	84	1.20	0.92 - 1.56	153	0.91	0.73 - 1.14
Symptômes de la ménopause									
Jamais	267	Référence		92	Référence		134	Référence	
Oui, dans le passé	561	1.65	1.42 - 1.93	186	1.55	1.20 - 2.00	282	1.86	1.50 - 2.30
Oui, actuellement	705	1.96	1.69 - 2.28	245	2.22	1.73 - 2.85	215	2.22	1.76 - 2.79
Oui, sans précision	323	1.83	1.54 - 2.16	136	2.05	1.57 - 2.69	204	2.04	1.62 - 2.55

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères ; TP, trouble psychologique; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; GMT, grossesse menée à terme.

Modèle ajusté sur âge (quartiles); niveau d'éducation (≤ 12 , 13-14, ≥ 15 années); statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); pénibilité nerveuse au travail (oui, non); indice de masse corporelle (≤ 19.9 , 20-24.9, 25-29.9, ≥ 30 kg/m²); activité physique récréationnelle (MET-h/sem continu); consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6 , >6 h/d); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardiovasculaire (oui, non); utilisation d'un contraceptif oral (oui, non) and utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle). Les femmes n'ayant ni symptômes dépressifs sévères, ni antécédent psychologique ont été prises comme référence.

^a 32424 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la première grossesse menée à terme, puis 30250 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la dernière grossesse menée à terme ont été incluses dans les analyses

^b 31413 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la première grossesse menée à terme, puis 29285 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la dernière grossesse menée à terme ont été incluses dans les analyses

^c Parmi les femmes ménopausées depuis plus de 5 ans (n=33081), 28060 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la première grossesse menée à terme, puis 26122 femmes n'ayant aucune valeur manquante pour l'âge à la dernière grossesse menée à terme ont été incluses dans les analyses

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

3.4 Analyses complémentaires et analyses de sensibilité

Afin de savoir si l'association entre un âge tardif à la dernière grossesse menée à terme et un risque élevé de SDS pouvait être expliquée par des relations maritales plus instables ou un investissement parental plus important chez les femmes ayant leur dernier enfant tardivement, nous avons effectué des analyses supplémentaires en ajustant les estimations de risque sur le nombre de partenaires sexuels et l'âge du dernier enfant au moment de la réponse au huitième questionnaire. La prise en compte de ces facteurs ne modifiait cependant pas nos résultats.

D'autre part, de nouvelles analyses ont été menées en modifiant la définition des cas. Au lieu de considérer comme cas de SDS les femmes ayant un score égal ou supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, nous avons défini les cas de SDS comme les femmes ayant un score supérieur ou égal à 23 sur l'échelle CES-D et/ou ayant été remboursées d'un traitement antidépresseur au cours des trois mois précédant le remplissage du questionnaire Q8. La définition du SDS isolés ou récurrent était ensuite similaire à celle présentée dans la partie Matériel et méthodes, paragraphe 2.3. Ce changement dans la définition des cas ne modifiait pas significativement nos résultats.

4 Discussion

Dans cette étude, nous avons mis en évidence des associations indépendantes entre certains facteurs reproductifs endogènes et le risque de symptômes dépressifs sévères. Nous avons notamment montré qu'elles différaient selon qu'il s'agissait de SDS isolés ou de SDS récurrents, et, s'il y avait antécédent de trouble psychologique, selon la période de survenue du premier trouble.

Jusqu'à présent, la grande majorité des résultats ayant suggéré l'implication des facteurs hormonaux dans les troubles de l'humeur ont été obtenus chez les femmes en période reproductive ou au cours de la transition ménopausique (144, 145).

Ces études ont notamment suggéré une association entre les troubles psychologiques et les caractéristiques du cycle menstruel, en particulier les menstruations abondantes (ou ménorragie) (147, 148) ou une durée des cycles plus courte en péri-ménopause (149). Dans notre étude nous avons retrouvé une association précédemment suggérée entre l'irrégularité des cycles menstruels et les symptômes dépressifs en post-ménopause (177). Cette association

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

était significative lorsque que les SDS soient isolés ou récurrents, et dans ce dernier cas, quelle que soit la période de survenue du premier trouble psychologique, sauf si celui-ci survenait dans les 5 années suivant la ménopause. Le fait que nous n'ayons pas pu mettre en évidence d'association dans cette catégorie pourrait cependant être expliqué par un faible nombre de cas ($n = 30$) et donc, une faible puissance statistique.

D'autre part, nous ne disposons pas de calendrier menstruel ou de dosages hormonaux qui nous aurait permis de dissocier la période de transition ménopausique de la période reproductive. Cela implique que l'association observée entre l'irrégularité des cycles et le risque de SDS récurrents dont le premier épisode survenait avant la ménopause pourrait être en grande partie expliquée par une modification des cycles propre à la transition ménopausique. Nos résultats demandent donc à être répliqués dans de nouvelles études capables de dissocier avec une plus grande précision la période reproductive de celle correspondant à la transition ménopausique.

Alors qu'une association entre l'infertilité et les troubles de l'humeur a précédemment été suggérée (287), nous n'avons pas mis en évidence cette association au sein de notre étude. Cependant, le nombre de grossesses menées à terme était négativement associé au risque de SDS. Bien qu'une association positive ait été rapportée entre la parité et le risque de symptômes dépressifs auprès de femmes post-ménopausées (177, 288), nos observations sont en accord avec de précédents résultats en pré-ménopause (289) : les femmes ayant de nombreux enfants avaient un moindre risque d'avoir déjà connu une dépression. Un effet du stress sur la probabilité de conception (290) pourrait en partie expliquer ce résultat. Cependant, il est également possible que les enfants représentent un soutien social important pour les femmes de cette tranche d'âge, contribuant à la diminution du risque de SDS dans notre population. De manière intéressante, indépendamment du nombre de grossesses menées à terme, nous avons également observé qu'un âge précoce à la première grossesse était associé à une augmentation de risque de SDS récurrents. A l'inverse, un âge tardif à la dernière grossesse menée à terme était associé à un risque élevé de SDS isolés seulement. Le nombre de partenaires sexuels et l'âge du dernier enfant au moment ne permettaient pas d'expliquer ces résultats. Nous ne pouvons cependant exclure l'implication de facteurs socio-économiques que nous n'avons pas pu prendre en compte et ayant un effet délétère sur le risque de dépression, notamment chez les femmes ayant connu une première grossesse à un âge précoce.

Dans deux études transversales menées auprès de femmes en post-ménopause, l'âge à la ménopause était inversement associé à la symptomatologie dépressive (176, 177). Cependant,

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

il est difficile de savoir si l'âge à la ménopause était associé à la survenue de symptômes dépressifs ou si, au contraire, les troubles psychologiques au cours de la vie reproductive entraînaient un vieillissement ovarien plus rapide comme de précédentes études l'ont suggéré (178, 179). Dans notre étude, nous observons une association inverse entre l'âge à la ménopause et le risque de SDS récurrents avec un premier épisode en post-ménopause, confortant ainsi l'hypothèse d'un effet bénéfique d'un passage tardif à la ménopause sur le risque de dépression. De plus, l'augmentation du risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant la ménopause avec l'augmentation de l'âge à la ménopause allait contre l'hypothèse supposant une accélération du vieillissement ovarien chez les femmes dépressives. Notre étude n'a d'autre pas permis de mettre en évidence d'interaction entre l'âge à la ménopause et le niveau d'éducation observée précédemment (176). Il est possible qu'en raison de l'importante proportion de femmes ayant un niveau d'éducation élevé dans la cohorte E3N, nous ne disposions pas de la variabilité statistique suffisante pour mettre en évidence cet effet.

Des résultats discordants ont été rapportés dans les études s'intéressant aux effets de la ménopause artificielle sur les troubles de l'humeur à court terme (182, 183, 291). Une étude s'intéressant à la santé mentale à long terme a d'autre part suggéré qu'une ovariectomie bilatérale pourrait avoir des conséquences négatives sur la symptomatologie dépressive (180). Notons que notre propre définition de la ménopause artificielle était quelque peu différente de celle utilisée dans les études précédentes : nous l'avons définie comme la ménopause induite par une ovariectomie bilatérale mais également comme faisant suite à un traitement par radio- ou chimiothérapie, ce qui aurait pu renforcer son association avec la dépression. Aucune association positive n'était cependant observée. En revanche, une ménopause artificielle était positivement associée au risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant la ménopause, en accord avec l'hypothèse d'une plus grande fréquence de l'ovariectomie chez les femmes dépressives que chez les non-dépressives (183).

Enfin, l'association entre les symptômes de la ménopause et le risque de SDS, quelle que soit l'histoire psychologique des femmes, était cohérente avec les résultats obtenus dans de nombreuses études (170, 173, 292). Nous ne pouvons cependant pas exclure une association bidirectionnelle car, bien que les femmes dépressives puissent moins bien vivre la transition ménopausique et avoir davantage de symptômes de la ménopause (293), à l'inverse, les symptômes de la ménopause ont également été associés à une détérioration de la qualité de vie et à la survenue de la dépression dans des études prospectives (185, 294). L'association observée pourrait en outre être expliquée par des mécanismes endocriniens communs,

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

notamment la diminution des taux d'estrogène, impliquée dans la symptomatologie dépressive et les symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur (**188**).

4.1 Hypothèses psychologiques et biologiques

Les associations mises en évidence dans notre étude peuvent trouver leur explication dans la capacité qu'ont les hormones stéroïdes à interagir avec l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, lui-même impliqué dans la réponse au stress et l'humeur. Par ailleurs, des fluctuations importantes des concentrations en estrogènes ou en progestérone peuvent interagir avec les systèmes de transmission monoaminergiques et ainsi être responsables de l'augmentation du risque de dépression (**136**).

Les facteurs reproductifs étudiés, et notamment la transition ménopausique, coïncident fréquemment avec des périodes d'important changements sociaux, familiaux, etc. qui peuvent induire des situations de stress et conduire à une dépression. Il demeure donc difficile de dissocier le rôle imputable aux facteurs hormonaux de l'influence des facteurs psychosociaux.

4.2 Forces et limites de l'étude

Les données issues de la cohorte E3N nous ont permis d'estimer les associations entre les facteurs reproductifs endogènes et le risque de SDS sur un large échantillon de femmes post-ménopausées. De plus nous disposons de nombreuses données sociodémographiques, de mode de vie et médicales permettant d'ajuster nos analyses et de minimiser les biais de confusion. Cependant, certains facteurs connus pour être associés aux facteurs reproductifs et à la dépression n'ont pas pu être pris en considération. C'est notamment le cas du déclin cognitif, des incapacités physiques (liées à l'ostéoporose par exemple), ou des antécédents familiaux de dépression. Un biais de confusion résiduel ne peut donc pas être écarté.

La mesure de la dépression varie d'une étude à l'autre, en fonction de l'outil de recueil utilisé (approche catégorielle ou dimensionnelle) et des seuils considérés dans l'évaluation des troubles par les échelles psychométriques. Cela peut notamment expliquer des discordances importantes entre les études. Nous avons utilisé l'échelle CES-D afin de définir la symptomatologie au huitième questionnaire. S'il s'agit d'une échelle auto-administrée validée dans de nombreuses populations pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive, elle présente toutefois certaines limites. Elle ne permet qu'une évaluation de la symptomatologie en cours et ne nous renseigne pas sur l'histoire psychologique des participantes. En ce sens,

PARTIE 2 : Facteurs reproductifs et risque de symptômes dépressifs sévères

nous avons utilisé les auto-déclarations d'antécédents de troubles psychologiques, afin de définir les SDS isolés ou récurrents, et l'âge au premier épisode, afin de préciser la chronologie des événements au cours de la vie. Cependant, le design transversal de notre étude ne permettait pas d'exclure un phénomène de causalité inverse. De plus, les antécédents de troubles psychologiques ont été auto-rapportés et, selon leur définition « devaient avoir nécessité traitement ». Or, comme nous l'avons détaillé dans l'introduction, la prise en charge de la dépression reste insuffisante y compris en France et dépend fortement de la sévérité des troubles. Il est possible que des antécédents de symptômes dépressifs mineurs n'aient ainsi pas été déclarés, et donc pas pris en compte dans la définition des cas de SDS récurrents.

D'autre part, un biais de mémoire différentiel ne peut être exclu. Les femmes ayant connu des épisodes dépressifs au cours de leur vie reproductive ou étant dépressives lors de leur réponse au huitième questionnaire peuvent en effet mieux rapporter les événements reproductifs auxquels elles imputent leur pathologie, de même que les antécédents de troubles psychologiques. Nos résultats méritent donc d'être répliqués dans études prospectives, afin d'assurer la succession temporelle des événements, argument en faveur de la causalité des associations.

Enfin, les résultats de notre étude doivent être interprétés avec précaution et ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population. En effet, les femmes de l'étude E3N ont en moyenne un niveau d'éducation supérieur, sont physiquement plus actives et plus minces que la population française. D'autre part les résultats pourraient être différents au sein de générations plus récentes en raison de l'évolution de la prise en charge de la santé des femmes et du développement de la contraception hormonale.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

1 Introduction

Les importantes fluctuations des taux d'hormones stéroïdiennes au cours de la vie reproductive et lors de la transition ménopausique pourraient expliquer la survenue ou la récurrence de symptômes dépressifs chez certaines femmes y étant particulièrement sensibles (144, 145). Cependant, le rôle de l'utilisation de THM sur les symptômes dépressifs sévères, notamment en post-ménopause reste mal connu. Chez les femmes en péri-ménopause, les résultats d'essais randomisés ont surtout mis en évidence un effet protecteur de la prise d'estrogènes seuls administrés sur une courte période par voie transdermique chez des femmes dépressives (201, 202). Chez les femmes post ménopausées en revanche, l'effet de ces traitements apparaissait beaucoup plus modeste (205), de même que chez les femmes non-dépressives en début de suivi (203).

Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'effet de la prise de traitements hormonaux de la ménopause (THM) à long terme vis-à-vis du risque de dépression. De plus, l'effet des THM pourrait être différent selon le type et les caractéristiques d'administration du traitement. Ainsi, des traitements associant un estrogènes à un progestatif pourraient avoir un effet antidépresseur plus faible que des traitements à base d'estrogènes seuls (200, 204), notamment lorsque le progestatif utilisé est synthétique (295). Une récente étude longitudinale, menée chez des femmes post-ménopausées âgées de plus 65 ans, a même montré que, comparées à celles n'ayant jamais utilisé de THM, l'administration d'estrogènes combinés à un progestatif de synthèse par voie transdermique était associée à une augmentation du risque de dépression incidente (213). D'autre part, la voie d'administration pourrait aussi jouer sur le risque de dépression. Ainsi, chez des femmes ménopausées chirurgicalement, l'effet des estrogènes seuls administrés par voie orale pendant un an était supérieur à celui des estrogènes administrés par voie transdermique (207). En 2002, la médiatisation des résultats de l'essai WHI, montrant un effet délétère de l'utilisation des THM vis-à-vis de diverses pathologies, a eu pour conséquence une forte diminution des prescriptions de ces traitements. Cependant, peu de données sont disponibles concernant les conséquences de l'arrêt du THM sur l'évolution ou la réémergence des symptômes dépressifs.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Si Whooley et al. n'ont pas mis en évidence d'association transversale entre l'utilisation passée d'un traitement à base d'estrogènes seuls et les symptômes dépressifs (204), dans une étude prospective, Scali et al. ont montré une augmentation du risque de nouveaux symptômes dépressifs chez les femmes ayant arrêté leur traitement précocement au cours du suivi (213).

L'histoire psychologique des individus, pourrait en retour avoir une influence sur la décision d'initier un traitement (296), sur la réponse des femmes à ce traitement et sur leur décision de l'arrêter. Les données de l'étude E3N ont été utilisées dans l'objectif de mettre en évidence les associations entre la prise de THM, les caractéristiques de ces traitements et le risque de SDS isolés ou récurrents chez la femme post-ménopausée.

2 Population d'analyse et modélisation

Pour cette étude, nous avons considéré les 42425 femmes post-ménopausées ayant répondu au questionnaire Q8, dont le statut dépressif était connu en 2005 (Figure 12) dont le statut ménopausique n'avait pas été défini selon l'âge à la première prise de THM et dont la prise de THM (oui/non) était connue.

Dans un premier temps, nous avons estimé les associations entre les caractéristiques d'utilisation de THM et le risque de SDS isolés ou récurrents à l'aide d'un modèle logistique multinomial, en prenant pour référence les femmes n'ayant jamais utilisé de THM. Dans un second temps, un second modèle multinomial a permis d'estimer le risque de SDS récurrents selon la période de survenue du premier trouble psychologique (avant la ménopause ou après la ménopause).

Tous les modèles ont été ajustés sur l'âge, le nombre d'années depuis la ménopause, le statut marital, le niveau d'éducation, la pénibilité nerveuse au travail, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnelle, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angine de poitrine), l'hystérectomie, les effets secondaires de la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux et les facteurs reproductifs endogènes associés à la dépression au sein de l'étude précédente : le nombre de grossesses menées à terme, la longueur des cycles menstruels et le type de ménopause.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Nous avons également testé l'interaction de chacune de nos variables d'intérêt avec les symptômes de la ménopause et le type de ménopause.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'étude

Dans notre étude, 20380 femmes (48,1 % de notre échantillon) avaient utilisé un THM dans le passé et 9519 (22,4 %) utilisaient un THM au moment du remplissage du questionnaire. La durée moyenne d'utilisation des THM était de 6,3 ans (\pm 4,3 ans) pour les utilisatrices passées et de 8,6 ans (\pm 4,7 ans) ans pour les utilisatrices en cours (Tableau 6).

La grande majorité des utilisatrices avaient déjà reçu un THM par voie cutanée : 71,9 % contre 36,8 % pour la voie orale. Plus d'un quart des femmes (25,1 %) avaient déjà été traitées par œstrogène seul et 85,8 % avaient reçu un traitement administré en association avec un progestatif, majoritairement de la progestérone (pour 42,0 % d'entre elles).

Les utilisatrices de THM au huitième questionnaire étaient plus jeunes (62,2 ans en moyenne) que les femmes n'ayant jamais utilisé de THM ou en ayant utilisé dans le passé (en moyenne âgées de 64,6 et 64,8 ans respectivement). Comparées aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les femmes qui en utilisaient au moment du remplissage du questionnaire avaient un niveau d'éducation supérieur (43,1 % d'entre elles avaient étudié 15 années ou plus, contre 35,3 % pour les femmes n'ayant jamais utilisé des THM), étaient plus souvent en couple (76,7 % contre 69,1 %), avaient un indice de masse corporelle moyen plus faible (23,1 kg/m² contre 24,2 kg/m²), un niveau d'activité physique plus élevé (en moyenne 61,8 contre 61,2 MET/sem) mais étaient plus nombreuses à consommer de l'alcool (91,7 % contre 86,3 %), à avoir déjà fumé (51,7 % contre 43,6%) et à dormir moins de 6 heures par jour (12,8 % contre 16,0 %). Elles avaient moins d'antécédents de maladies chroniques (cancer, diabète de type 2 ou maladies cardio-vasculaires) mais étaient plus nombreuses à avoir un antécédent de trouble psychologique (8,6 % contre 7,5 %) et étaient plus souvent utilisatrices d'antidépresseurs au moment de leur réponse au questionnaire (6,1 % contre 4,8 %). Elles étaient moins nombreuses à avoir eu des cycles menstruels longs, c'est-à-dire de durée égale ou supérieure à 32 jours (7,7 % contre 8,9 %) ou irréguliers (4,1 % contre 5,0 %), à être nullipares (11,0 % contre 13,2 %) mais plus nombreuses à avoir déjà utilisé des contraceptifs oraux (72,5 %

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

contre 53,5 %). Ces différences étaient retrouvées, quoique moins marquées, lorsque les utilisatrices passées étaient comparées aux non-utilisatrices.

Cependant, comparées aux non utilisatrices, les ex-utilisatrices avaient un âge à la ménopause inférieur (respectivement 50,3 et 50,4 ans contre 51,4 ans), étaient moins nombreuses à avoir eu une ménopause artificielle (respectivement 9,2 % et 9,3 % contre 11,3 %) et étaient plus nombreuses à avoir fait l'expérience de symptômes de la ménopause (respectivement 80,8 % et 79,1 % contre 70,5 %). Tandis que les utilisatrices actuelles avaient plus de chances d'avoir eu des symptômes de la ménopause dans le passé, les femmes qui n'utilisaient plus de THM avaient plus souvent des symptômes de la ménopause au moment du remplissage du questionnaire.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 6 : Caractéristiques des participantes selon l'utilisation des THM dépression, Etude E3N, 2005.

Caractéristiques	Utilisation de THM			Utilisation de THM en cours		
	Jamais de THM N=12526	Passée N=20380		N=9519		
	moy[ET] / %	moy[ET] / %	p ¹	moy[ET] / %	p ²	p ³
Age	64.61 [7.31]	64.77 [5.75]	*	62.23 [5.30]	*	*
Niveau d'éducation (années)			*		*	*
≤12	10.60	10.31		7.68		
13-14	53.11	54.80		49.20		
≥15	35.29	34.89		43.12		
Statut marital			*		*	*
En couple	69.11	75.32		76.66		
Célibataire	8.09	5.23		4.95		
Divorcée, séparée	12.13	9.65		6.95		
Veuve	10.67	9.81		11.44		
Pénibilité au travail						*
Non	17.65	16.87		18.05		
Oui	75.89	76.81		75.67		
Donnée manquante	6.46	6.32		6.28		
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24.19 [4.24]	23.72 [3.65]	*	23.06 [3.24]	*	*
Activité physique récréationnelle (METs/smn)	61.23 [51.20]	61.68 [49.95]	*	61.83 [51.08]	*	*
Consommation d'alcool (g/j)			*		*	*
Non consommatrices	13.65	10.20		8.29		
≤10	44.82	43.54		43.13		
11-20	19.40	21.48		21.71		
≥ 21	22.13	24.79		26.86		
Statut tabagique			*		*	*
Non fumeuse	56.43	54.46		48.28		
Ex fumeuse	37.00	39.42		43.37		
Fumeuses actuelle	6.58	6.13		8.35		
Durée de sommeil ≤ 6 h/j	16.03	15.41		12.82	*	*
Antécédent de cancer	19.06	12.75	*	6.41	*	*
Antécédent de diabète de type 2	5.67	4.02	*	2.72	*	*
Antécédent de maladie cardio-vasculaire ^a	4.47	3.71	*	2.09	*	*
Antécédent de trouble psychologique	7.51	8.74	*	8.60	*	
Utilisation actuelle d'antidépresseurs	4.82	6.06	*	6.13	*	
Durée des cycles menstruels, jours			*		*	
≤24	8.23	9.15		9.11		
25-31	77.89	78.74		79.08		
≥32	8.86	7.41		7.67		
Cycles irréguliers	5.01	4.70		4.14		
Nombre de grossesses menées à terme			*		*	*
0	13.21	10.72		10.96		
1	15.18	14.41		15.78		
2	41.09	44.82		46.96		
≥3	30.51	30.04		26.31		
Utilisation passée de contraceptifs oraux	53.54	61.73	*	72.48	*	*
Age à la ménopause	51.43 [3.97]	50.28 [3.78]	*	50.36 [3.76]	*	
Ménopause artificielle ^b	11.27	9.21	*	9.30	*	
Symptômes de la ménopause			*		*	*
Jamais	29.51	20.87		19.21		
Oui, dans le passé	29.58	28.89		36.23		
Oui, actuellement	21.71	31.56		27.89		
Oui, sans précision	19.20	17.67		16.66		
Age à l'initiation des THM ^c	-	52.67 [4.47]		52.16 [4.21]		*
Durée d'utilisation des THM (années) ^d	-	6.25 [4.29]		8.60 [4.65]		*

a, ménopause suite à une ovariectomie bilatérale, à une radiothérapie ou à une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles ; b, antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine ; c, âge à l'initiation du THM disponible pour 29172 utilisatrices; d, Durée d'utilisation des THM disponible pour 28428 utilisatrices. ¹ significativité des tests de comparaison entre les catégories jamais et utilisation passée, ² significativité des tests de comparaison entre les catégories jamais et utilisation en cours; ³ significativité des tests de comparaison entre les catégories utilisation passées et en cours.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

3.2 Association entre l'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents

Les associations entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents sont présentées dans le Tableau 7.

L'utilisation des THM au cours de la vie n'était pas associée avec le risque de SDS isolés (OR = 1,05 [0,96-1,15]) mais avec le risque plus élevé de SDS récurrents (OR = 1,22 [1,12-1,33]). Nous n'observons pas d'interaction significative entre l'utilisation des THM et un antécédent de symptômes de la ménopause (p d'interaction = 0,687) ou le type de ménopause (p d'interaction = 0,314).

Chez les utilisatrices, le risque de SDS isolés ou récurrents différait significativement selon la récence d'utilisation des THM (p d'homogénéité tous inférieurs à 0,05). L'utilisation en cours était uniquement associée au risque de SDS récurrents (OR = 1,18 [1,06-1,31]). Tandis que l'arrêt du traitement depuis moins de 3 ans n'était pas associé au risque, les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans avaient un risque augmenté de SDS isolés (OR = 1,20 [1,07-1,33]) et de SDS récurrents (OR = 1,38 [1,25-1,53]).

Un antécédent de symptômes de la ménopause ne modifiait pas les relations observées avec l'utilisation en cours (p d'interaction = 0,358), l'utilisation passée depuis moins de 3 ans (p d'interaction = 0,307) ou l'utilisation passée depuis plus de 3 ans (p d'interaction = 0,193). Le type de ménopause non plus (respectivement p d'interaction égal à 0,596, 0,664 et 0,354).

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 7. Association entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.

	SDS isolés (n=2738)			SDS récurrents (n=3542)		
	Cas ^a	OR ^b	IC 95%	Cas ^a	OR ^b	IC 95%
Non utilisatrices de THM		1			1	
Utilisatrices de THM	1920	1.05	0.96 - 1.15	2601	1.22	1.12 - 1.33
Utilisation en cours	537	0.94	0.84 - 1.06	819	1.18	1.06 - 1.31
Utilisation passée						
Arrêt depuis moins de 3 ans	574	0.97	0.86 - 1.09	760	1.08	0.97 - 1.20
Arrêt depuis plus de 3 ans	780	1.20	1.07 - 1.33	996	1.38	1.25 - 1.53
<i>p d'homogénéité</i>			<0.001			<0.001
Durée d'utilisation (années)						
Utilisation en cours						
< 5	106	0.85	0.69 - 1.06	190	1.23	1.03 - 1.46
5-9.9	216	0.91	0.77 - 1.07	346	1.14	0.99 - 1.31
≥ 10	196	1.03	0.86 - 1.22	249	1.14	0.97 - 1.34
<i>p de tendance</i>			0.855			0.023
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
< 5	161	0.97	0.81 - 1.17	238	1.14	0.97 - 1.34
5-9.9	249	0.91	0.78 - 1.07	324	0.97	0.81 - 1.17
≥ 10	129	0.93	0.76 - 1.15	160	1.08	0.90 - 1.31
<i>p de tendance</i>			0.404			0.011
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
< 2	203	1.27	1.08 - 1.50	257	1.42	1.22 - 1.65
2-4.9	184	1.13	0.95 - 1.34	299	1.57	1.35 - 1.81
5-9.9	246	1.18	1.01 - 1.38	299	1.28	1.10 - 1.48
≥ 10	92	1.09	0.86 - 1.37	45	1.12	0.89 - 1.41
<i>p de tendance</i>			0.439			0.071

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause

^a Le temps depuis l'arrêt des THM était inconnu pour 29 cas de SDS isolés et 26 cas de SDS récurrents ; La durée d'utilisation des THM était manquante pour 55 cas de SDS isolés et 45 cas de SDS récurrents

^b Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

3.3 Association entre la durée d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents

Aucune association entre la durée d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés n'était retrouvée chez les femmes en cours d'utilisation ou chez celles ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans (Tableau 8). Chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans, le risque de SDS isolés était plus élevé chez celles l'ayant utilisé pendant moins de 2 ans (OR = 1,27 [1,08-1,50]) et chez celles l'ayant pris entre 5 et 10 ans (OR = 1,18 [1,01-1,38]). En revanche, nous n'observions pas de tendance entre la durée de traitement et le risque de SDS isolés chez les utilisatrices de THM (p de tendance = 0,439).

Chez les femmes en cours d'utilisation, les utilisatrices depuis moins de 5 ans avaient un risque augmenté de SDS récurrents (OR = 1,23 [1,03-1,46]). Le risque diminuait ensuite avec l'augmentation de la durée de traitement (p de tendance = 0,023). Chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans, le risque de SDS récurrents diminuait également avec l'augmentation de la durée du traitement (p de tendance = 0,011).

Chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans, une augmentation de risque était observée pour une durée d'utilisation inférieure à 2 ans (OR = 1,42 [1,22-1,65]), de 2 à 5 ans (OR = 1,57 [1,35-1,81]), de 5 à 10 ans (OR = 1,28 [1,10-1,48]) mais pas pour une durée d'utilisation égale ou supérieure à 10 ans (OR = 1,12 [0,89-1,41]). Nous observions une tendance à la limite de la significativité (p de tendance = 0,071).

3.4 Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents

Le risque de SDS isolés différait selon la voie d'administration des estrogènes (Tableau 8). Chez les utilisatrices en cours de traitement, la voie orale était associée à une plus grande diminution de risque (OR = 0,74 [0,58-0,94]) que la voie cutanée (OR = 0,99 [0,86-1,14], p d'homogénéité = 0,028). Aucune différence selon la voie d'administration n'était observée chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans (p d'homogénéité = 0,778). Chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans, la différence selon la voie d'administration des estrogènes était à la limite de la significativité (p d'homogénéité = 0,053) et l'administration des THM par voie orale était là encore associée à

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

un risque plus faible de SDS isolés (OR = 1,01 [0,85-1,20]) comparée à la voie cutanée (OR = 1,24 [1,03-1,49]).

La voie d'administration des estrogènes ne modifiait pas l'association avec le risque de SDS récurrents.

Tableau 8. Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.

Voie d'administration des estrogènes ^a	SDS isolés (n=2738)			SDS récurrents (n=3542)		
	Cas	OR ^b	IC 95%	Cas ^a	OR ^b	IC 95%
Utilisation en cours*						
Estrogènes oraux	77	0.74	0.58 - 0.94	145	1.06	0.88 - 1.27
Estrogènes cutanés	285	0.99	0.86 - 1.14	417	1.10	0.98 - 1.24
<i>p d'homogénéité</i>			0.028			0.699
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
Estrogènes oraux	230	1.13	0.93 - 1.33	303	1.11	0.93 - 1.33
Estrogènes cutanés	435	1.17	0.92 - 1.48	578	1.21	0.98 - 1.50
<i>p d'homogénéité</i>			0.803			0.415
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
Estrogènes oraux	235	1.01	0.85 - 1.20	317	1.03	0.88 - 1.21
Estrogènes cutanés	577	1.24	1.03 - 1.49	716	1.15	0.97 - 1.36
<i>p d'homogénéité</i>			0.053			0.254

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères

* Ajusté sur la voie d'administration des traitements pris dans le passé si différente

^a Seuls ou associés à un progestatif

^b Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

3.5 Association entre le type de THM et le risque de SDS isolés ou récurrents

Les résultats en fonction du type d'association estro-progestative sont présentés dans le Tableau 9.

Chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement dans les 3 dernières années, on observait une association plus forte entre l'utilisation d'estrogènes seuls et le risque de SDS isolés (OR = 1,37 [1,09-1,72], *p* homogénéité = 0,049) et récurrents (OR = 1,57 [1,29-1,92], *p* homogénéité < 0,001), comparé à l'utilisation d'estrogène combiné à la progestérone. Cette différence n'était pas significative chez les utilisatrices en cours ou les femmes ayant utilisé des THM depuis plus de 3 ans.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 9. Association entre le type de THM et le risqué de SDS isolés et récurrents, Etude E3N, 2005.

Type de THM	SDS isolés (n=2738)			SDS récurrents (n=3542)		
	Cas	OR ^a	IC 95%	Cas	OR ^a	IC 95%
Utilisation en cours *						
Estrogène seul	103	1.03	0.82 - 1.30	160	1.09	0.90 - 1.32
Estrogène associé à la progestérone	155	0.92	0.77 - 1.09	226	1.02	0.88 - 1.19
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	94	0.82	0.66 - 1.02	149	0.98	0.82 - 1.18
Tibolone	45	0.89	0.66 - 1.22	66	0.99	0.76 - 1.29
Inconnu/autre ^b	37	0.90	0.64 - 1.27	70	1.30	0.99 - 1.69
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.419			0.616
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.415			0.716
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
Estrogène seul	163	1.37	1.09 - 1.72	243	1.57	1.29 - 1.92
Estrogène associé à la progestérone	205	1.02	0.84 - 1.23	260	1.00	0.84 - 1.19
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	372	1.08	0.89 - 1.31	477	1.02	0.86 - 1.21
Tibolone	30	0.81	0.55 - 1.18	53	1.11	0.82 - 1.50
Inconnu/autre ^b	91	1.11	0.88 - 1.41	129	1.14	0.93 - 1.41
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.049			<0.001
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.592			0.897
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
Estrogène seul	209	1.17	0.97 - 1.40	250	0.95	0.80 - 1.14
Estrogène associé à la progestérone	259	1.17	0.99 - 1.38	309	1.07	0.92 - 1.25
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	460	1.08	0.92 - 1.26	571	1.00	0.87 - 1.16
Tibolone	17	0.98	0.59 - 1.62	37	1.58	1.09 - 2.30
Inconnu/autre ^b	94	0.91	0.73 - 1.15	135	1.15	0.94 - 1.41
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.987			0.334
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.430			0.512

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause

* Ajusté sur les autres types de traitement pris dans le passé

^a Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

^b THM contenant du promestriène, de l'estriol ou un androgène; les THM administrés par voie vaginale, nasale ou intramusculaire; ceux dont le progestatif est administré par voie transdermique; ou les THM de formulation non spécifiée

^c entre les traitements à base d'estrogène seul et les traitements contenant un estrogène associé à la progestérone

^d entre les traitements contenant un estrogène associé à la progestérone et ceux contenant un estrogène associé à un progestatif de synthèse

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

En revanche, chez les femmes ayant utilisé des THM depuis plus de 3 ans, une association positive était observée entre l'utilisation de tibolone et le risque de SDS récurrents (OR = 1,58 [1,09-2,30]). Comparé à l'utilisation d'estrogène combiné à la progestérone, la différence de risque liée à l'utilisation de tibolone était à la limite de la significativité (p d'homogénéité = 0,060).

Aucune association n'était cependant différente entre les traitements associant un estrogène à la progestérone ou à un progestatif de synthèse.

3.6 Association entre l'utilisation des THM, la durée d'utilisation et le risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause

Les associations entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS récurrent selon la période de survenue du premier épisode (avant ou après la ménopause) sont présentées dans le **Tableau 10**.

L'utilisation des THM était associée à un risque plus élevé de SDS récurrents que le premier épisode survienne avant (OR = 1,12 [1,00-1,25]) ou après la ménopause (OR = 1,36 [1,19-1,54]). L'utilisation en cours (OR = 1,40 [1,19-1,65]) et l'utilisation passée depuis moins de 3 ans (OR = 1,21 [1,03-1,42]) étaient uniquement associée au risque de SDS récurrents avec un premier trouble après la ménopause. Chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans, l'augmentation du risque de SDS récurrents était retrouvée que le premier épisode survienne avant (OR = 1,35 [1,18-1,54]) ou après la ménopause (OR = 1,44 [1,25-1,67]).

Chez les utilisatrices en cours ou ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans, la diminution du risque de SDS récurrent avec l'augmentation de la durée d'utilisation n'était retrouvée que chez les femmes ayant connu un premier épisode dépressif avant la ménopause (p de tendance = 0,007 chez les utilisatrices en cours et p de tendance = 0,011 chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans).

Aucune tendance selon la durée d'utilisation n'était retrouvée chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 10. Association entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS récurrents selon la période d'apparition du premier trouble, Etude E3N, 2005.

	SDS récurrents					
	Premier épisode avant la ménopause (n=1936)			Premier épisode après la ménopause (n=1606)		
	Cas ^a	OR ^b	IC 95%	Cas ^a	OR ^b	IC 95%
Non utilisatrices de THM		1			1	
Utilisatrices de THM	1357	1.12	1.00 - 1.25	1244	1.36	1.19 - 1.54
Utilisation en cours	453	1.05	0.91 - 1.20	366	1.40	1.19 - 1.65
Utilisation passée						
Arrêt depuis moins de 3 ans	419	0.98	0.86 - 1.13	341	1.21	1.03 - 1.42
Arrêt depuis plus de 3 ans	476	1.35	1.18 - 1.54	520	1.44	1.25 - 1.67
<i>p d'homogénéité</i>			<0.001			0.017
Durée d'utilisation (années)						
Utilisation en cours						
< 5	146	1.16	0.95 - 1.41	44	1.37	0.98 - 1.92
5-9.9	206	0.97	0.82 - 1.16	140	1.47	1.19 - 1.83
≥ 10	88	0.94	0.73 - 1.20	161	1.33	1.08 - 1.63
<i>p de tendance</i>			0.007			0.576
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
< 5	179	1.10	0.91 - 1.32	59	1.20	0.89 - 1.61
5-9.9	179	0.86	0.71 - 1.04	145	1.11	0.90 - 1.37
≥ 10	52	0.91	0.67 - 1.24	108	1.19	0.94 - 1.50
<i>p de tendance</i>			0.011			0.194
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
< 2	147	1.41	1.16 - 1.71	110	1.43	1.14 - 1.78
2-4.9	155	1.42	1.17 - 1.73	144	1.73	1.41 - 2.12
5-9.9	120	1.10	0.88 - 1.36	179	1.44	1.19 - 1.75
≥ 10	35	1.24	0.86 - 1.79	61	1.10	0.82 - 1.46
<i>p de tendance</i>			0.118			0.237

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause

^a Le temps depuis l'arrêt des THM était inconnu pour 26 cas de SDS récurrents ; La durée d'utilisation des THM était manquante pour 55 cas de SDS isolés et 45 cas de SDS récurrents

^b Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

3.7 Association entre la voie d'administration des THM et le SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause

Le risque de SDS récurrents n'était pas différent selon la voie d'administration, orale ou cutanée, des THM, et ce que le premier épisode soit survenu avant ou après la ménopause (p d'homogénéité non significatifs) (Tableau 11).

Tableau 11. Association entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS récurrents selon la période de survenue du premier trouble psychologique, Etude E3N, 2005.

Voie d'administration des estrogènes ^a	SDS récurrents					
	Premier épisode avant la ménopause (n=1936)			Premier épisode après la ménopause (n=1606)		
	Cas	OR ^b	IC 95%	Cas ^a	OR ^b	IC 95%
Utilisation en cours*						
Estrogènes oraux	97	1.04	0.84 - 1.30	48	1.04	0.77 - 1.41
Estrogènes cutanés	223	0.97	0.84 - 1.30	194	1.31	1.10 - 1.56
<i>p d'homogénéité</i>			0.566			0.178
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
Estrogènes oraux	152	0.89	0.69 - 1.14	151	1.42	1.11 - 1.81
Estrogènes cutanés	298	1.07	0.81 - 1.42	280	1.35	0.98 - 1.86
<i>p d'homogénéité</i>			0.159			0.756
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
Estrogènes oraux	145	0.93	0.74 - 1.17	172	1.13	0.92 - 1.39
Estrogènes cutanés	327	1.08	0.85 - 1.37	389	1.18	0.94 - 1.48
<i>p d'homogénéité</i>			0.274			0.727

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause

* Ajusté sur la voie d'administration des traitements pris dans le passé si différente

^a Seuls ou associés à un progestatif

^b Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

3.8 Association entre le type de THM et le risque de SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause

Chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans, l'utilisation des estrogènes seuls était associée à un risque accru de SDS récurrents uniquement si le premier épisode de troubles psychologiques survenait après la ménopause (OR = 1,99 [1,53-2,60]). Chez les utilisatrices ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans, l'augmentation du risque de SDS récurrents associé à l'utilisation de tibolone n'était retrouvé que lorsque le premier épisode s'était déclaré après la ménopause (OR = 2,12 [1,33-3,40]).

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

Tableau 12. Association entre le type de THM et le risque de SDS récurrents selon le moment de survenue du premier trouble psychologique , Etude E3N, 2005.

Type of MHT	SDS récurrents					
	Premier épisode avant la ménopause (n=1936)			Premier épisode après la ménopause (n=1606)		
	Cas	OR ^a	IC 95%	Cas	OR ^a	IC 95%
Utilisation en cours *						
Estrogène seul	80	0.94	0.72 - 1.22	80	1.27	0.98 - 1.66
Estrogène associé à la progestérone	125	0.93	0.76 - 1.13	101	1.21	0.97 - 1.50
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	92	0.93	0.74 - 1.16	57	1.04	0.78 - 1.37
Tibolone	36	0.93	0.66 - 1.32	30	1.07	0.73 - 1.56
Inconnu/autre ^b	41	1.41	1.01 - 1.96	29	1.20	0.81 - 1.77
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.965			0.746
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.989			0.389
Utilisation passée (depuis moins de 3 ans)						
Estrogène seul	106	1.18	0.88 - 1.58	137	1.99	1.53 - 2.60
Estrogène associé à la progestérone	132	0.97	0.77 - 1.22	128	1.02	0.80 - 1.30
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	243	0.91	0.73 - 1.14	234	1.15	0.89 - 1.49
Tibolone	30	1.14	0.77 - 1.70	23	1.03	0.66 - 1.61
Inconnu/autre ^b	74	1.30	0.99 - 1.71	55	0.97	0.71 - 1.32
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.288			<0.001
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.667			0.423
Utilisation passée (depuis plus de 3 ans)						
Estrogène seul	105	0.84	0.64 - 1.09	145	1.05	0.84 - 1.32
Estrogène associé à la progestérone	147	1.08	0.87 - 1.34	162	1.04	0.85 - 1.28
Estrogène associé à un progestatif de synthèse	262	0.95	0.77 - 1.16	309	1.05	0.87 - 1.28
Tibolone	15	1.12	0.64 - 1.96	22	2.12	1.33 - 3.40
Inconnu/autre ^b	55	1.09	0.81 - 1.48	80	1.21	0.93 - 1.57
<i>p d'homogénéité^c</i>			0.132			0.954
<i>p d'homogénéité^d</i>			0.312			0.944

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause

* Ajusté sur les autres types de traitement pris dans le passé

^a Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hystérectomie, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

^b THM contenant du promestriène, de l'estriol ou un androgène; les THM administrés par voie vaginale, nasale ou intramusculaire; ceux dont le progestatif est administré par voie transdermique; ou les THM de formulation non spécifiée

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

3.9 Analyses complémentaires et analyses de sensibilité

Nous avons cherché à savoir s'il y avait un effet différentiel du délai d'initiation des THM par rapport à la ménopause sur le risque de SDS en fonction de la présence et du moment de survenue du premier trouble psychologique. Les résultats sont présentés en Annexe B. Aucune différence significative n'était retrouvée selon le moment de l'initiation des THM après la ménopause (p d'homogénéité = 0,670, chez les femmes ayant des SDS isolés et p d'homogénéité = 0,099 et 0,141 pour les femmes ayant des SDS récurrents avec un premier épisode avant ou après la ménopause respectivement).

Nous avons également modélisé l'association entre les caractéristiques d'utilisation des THM et le risque de SDS isolés ou récurrents sans ajuster sur les symptômes de la ménopause. Ces résultats ne seront pas présentés car les associations étaient similaires quoique plus marquées.

D'autre part, les femmes mieux suivies médicalement étant plus enclines à initier un THM, nous avons testé l'interaction entre le fait d'avoir fait un frottis ou une mammographie entre le septième et le huitième questionnaire et l'utilisation de THM dans nos modèles. Aucune n'était significative. D'autre part, un ajustement de nos analyses sur ces variables ne modifiait pas nos résultats.

Enfin, comme dans l'étude précédente, au lieu de considérer comme cas de SDS les femmes ayant un score égal ou supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, nous avons défini les cas de SDS comme les femmes ayant un score supérieur ou égal à 23 sur l'échelle CES-D et/ou ayant été remboursées d'un traitement antidépresseur au cours des trois mois précédant le remplissage du questionnaire Q8. Ce changement dans la définition des SDS ne modifiait pas significativement nos résultats.

4 Discussion

L'utilisation en cours ou l'arrêt des THM depuis moins de 3 ans n'étaient pas associés au risque de SDS isolés ou de SDS récurrents avec un premier épisode survenu avant la ménopause. L'arrêt du traitement depuis plus de 3 ans était cependant associé au risque de SDS quelle que soit l'histoire psychologique des femmes. Chez les utilisatrices en cours ou celles ayant arrêté leur traitement récemment (dans les trois dernières années), le risque de SDS avec un premier épisode avant la ménopause diminuait avec la durée d'utilisation des THM. De plus, nos résultats suggéraient un bénéfice plus grand des traitements en cours administrés par voie orale, par rapport à ceux administrés par voie transdermique, sur le risque de SDS isolés en post-ménopause. Chez les femmes ayant déjà utilisé un traitement par estrogènes seuls mais ayant arrêté de prendre des THM il y a moins de 3 ans, l'augmentation de risque de SDS (toute catégorie considérée) était significativement plus importante.

4.1 Relation entre l'utilisation des THM et le risque de SDS

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'utilisation en cours de THM et la diminution du risque de SDS isolés. Au contraire, les utilisatrices en cours étaient à risque plus élevé de SDS récurrents avec un premier antécédent en post ménopause. Ces résultats ne corroborent pas les conclusions de précédentes études montrant une amélioration de la qualité de vie et de l'humeur dépressive des femmes sous THM seul (297, 298) ou en association avec un antidépresseur en post ménopause (299). Ils sont cependant en accord avec les résultats de deux études menées en Finlande, publiés conjointement (300). Dans ces études, une association positive entre l'utilisation de THM et le diagnostic de dépression (effectué par un spécialiste ou auto-déclaré) était observée. De plus, des études précédentes ont suggéré que l'effet des THM sur la dépression était plus important chez les femmes dépressives au cours de transition ménopausique qu'en post-ménopause (200, 205). Nous ne pouvions différencier la période reproductive de la transition ménopausique au sein de notre étude. Cependant, l'utilisation récente de THM (en cours ou arrêtés depuis moins de 3 ans), moins fortement associée au risque de SDS récurrents avec un premier épisode survenant avant la ménopause, qu'au risque de SDS récurrents avec premier épisode en post-ménopause, appuyait cette hypothèse.

Dans une étude prospective menée en France auprès de 4069 femmes post-ménopausées, l'arrêt précoce du traitement (au cours des deux premières années de suivi) était associé à une

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

augmentation de risque de symptômes dépressifs (301). Dans notre étude, l'association entre l'arrêt des THM depuis moins de 3 ans et le risque de SDS récurrents n'était retrouvée que lorsque le premier épisode survenait en post-ménopause. Cependant, le risque de SDS (isolé ou récurrent) augmentait chez les femmes ayant arrêté leur traitement depuis plus de 3 ans. Comparées aux femmes ayant arrêté leur traitement plus récemment, les femmes ayant arrêté leur traitement il y a plus de 3 ans étaient plus âgées (66,1 ans en moyenne contre 63,0 ans), avaient plus souvent un antécédent de maladie chronique ou de trouble psychologique, et étaient plus nombreuses à avoir utilisé un antidépresseur au cours des 3 derniers mois. Cependant, elles étaient moins nombreuses à avoir effectué un frottis (69,6 % contre 80,5 %) ou une mammographie (91,9 % contre 96,4 %) depuis leur réponse au questionnaire précédent. L'ajustement de nos analyses sur ces facteurs ne modifiait d'ailleurs pas nos résultats. Cela n'écarte cependant pas l'hypothèse qu'un meilleur suivi médical, notamment en raison de maladies chroniques, puisse augmenter la probabilité du diagnostic de trouble psychologique et de prescription d'un THM. Bien que nos analyses aient été ajustées sur l'âge, les antécédents de maladies chroniques et de multiples facteurs de confusion, il est possible que cette association puisse être expliquée par d'autres facteurs que nous n'avons pas pu prendre en compte dans l'étude tels que le déclin cognitif, la perte d'autonomie fonctionnelle ou une plus grande exposition aux événements de vie stressants chez ces femmes. Notre étude étant la première à considérer une antériorité d'exposition aussi longue, d'autres études sont donc nécessaires afin de clarifier les effets à long terme de la prise de THM et de leur arrêt sur les troubles dépressifs.

4.2 Relation entre la durée d'utilisation des THM et le risque de SDS

Chez les utilisatrices récente de THM (en cours ou dont l'arrêt datait de moins de 3 ans), nos résultats suggéraient que l'augmentation de la durée d'utilisation était associée à une diminution du risque de SDS mais seulement si le premier antécédent était survenu avant la ménopause. Ce résultat, était en accord avec les précédents résultats d'une méta-analyse suggérant un effet plus important des THM lorsque ceux-ci étaient consommés pendant une durée plus longue (200). Dans une étude plus récente, la durée d'utilisation n'apparaissait cependant pas avoir d'effet sur la survenue d'un nouvel épisode dépressif en post-ménopause (213). Cependant, cette étude, bien qu'ayant considéré les antécédents de dépression, ne permettait pas de prendre en compte la période de survenue du premier épisode.

4.3 Relation entre la voie d'administration des THM et le risque de SDS

Certains essais randomisés contrôlés utilisant un traitement à base d'estrogènes administrés par voie cutanée ont mis en évidence un effet bénéfique de ces traitements sur les symptômes dépressifs au cours de la transition ménopausique (201, 202). Récemment, un plus grand effet des estrogènes administrés par voie orale, comparés aux estrogènes administrés par voie transdermique a également été mis en évidence dans un essai randomisé contrôlé chez des femmes (207), en accord avec nos résultats. Dans cette même étude, une plus grande augmentation des niveaux en E2 était également obtenue avec la voie orale. Les estrogènes ont en effet la capacité d'interagir avec les mécanismes impliqués dans les troubles de l'humeur en augmentant les concentrations synaptiques en neurotransmetteurs ou en agissant sur la plasticité cérébrale (48, 49). La voie orale est également associée à une diffusion plus rapide des estrogènes comparée à la voie cutanée. De plus, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur l'hypercholestérolémie, mais du fait d'un premier passage hépatique, elle pourrait également conduire à une plus grande production de cytokines inflammatoires, impliqués dans la physiopathologie de la dépression (302). De plus, il a été suggéré que l'administration des estrogènes par voie cutanée pourrait avoir moins d'effets délétères sur la santé que l'administration par voie orale, notamment vis-à-vis du risque de thrombose veineuse (303). Nos résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

4.4 Relation entre le type de THM et le risque de SDS

Nos résultats suggèrent une association plus forte entre les SDS récurrents avec un premier antécédent de trouble psychologique en post-ménopause et l'administration d'estrogènes seuls, qui n'est pas en accord avec dans la majorité des études précédentes. En effet, les essais randomisés se sont principalement accordés sur l'effet des traitements à base d'estrogènes seuls sur les symptômes dépressifs (201, 202), bien que tous ne retrouvent pas cette association (203, 205). Une récente étude transversale menée auprès de 6602 femmes post-ménopausées retrouvait également un effet protecteur de l'administration en cours d'estrogènes seuls sur la dépression (204) tandis qu'une étude prospective ne trouvait pas d'association (213).

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

L'association observée entre l'utilisation de tibolone il y a plus de 3 ans et le risque de SDS avec antécédent en post ménopause doit être interprétée avec précaution en raison du nombre de sujets concerné, particulièrement faible (n=22), dans cette catégorie.

4.5 Un biais de causalité inverse

Devant la discordance de certains de nos résultats par rapport à la littérature et étant donné le caractère transversal de notre étude, nous ne pouvons exclure une association bidirectionnelle entre la prise de THM et le risque de SDS. Les utilisatrices de THM peuvent constituer une catégorie de femmes ayant des caractéristiques bien particulières. Comme nous l'avons remarqué précédemment, les utilisatrices de THM avaient plus souvent un antécédent de symptômes de la ménopause, avaient plus souvent un antécédent de trouble psychologique et étaient plus souvent utilisatrices d'antidépresseurs au moment du remplissage du questionnaire. Il est en effet possible que l'importance des symptômes de la ménopause et des troubles de l'humeur chez ces femmes les aient conduites à avoir davantage recours au système de santé (304).

Dans une étude longitudinale, les femmes ayant plus de symptômes de la ménopause, qui étaient plus souvent consommatrices de médicaments et qui avaient plus souvent recours aux systèmes de santé étaient en effet plus souvent de futures utilisatrices de THM (296). Les femmes présentant une dépression résistante pourraient d'autre part être plus souvent traitées par des œstrogènes seuls, ce qui expliquerait les associations observées dans notre étude. D'autre part, chez les femmes ayant arrêté leur traitement, une augmentation du risque de SDS avec des durées d'utilisation courtes pourrait être due à un arrêt du traitement plus précoce si les THM avaient entraîné l'apparition d'effets secondaires, influençant y compris l'humeur. De plus un biais de mémoire pourrait consister en un meilleur rappel des caractéristiques d'utilisation des THM chez les femmes ayant déjà été dépressives, notamment si elles ont fait l'expérience de troubles de l'humeur suite à l'initiation du traitement.

4.6 Forces et limites de l'étude

Notre étude a permis d'étudier les associations entre les caractéristiques de la prise de THM et le risque de SDS en post-ménopause dans un échantillon de femmes important. Nous avons cherché à limiter les biais de confusion en ajustant nos analyses sur de nombreux facteurs de mode de vie, reproductifs ou médicaux, capables d'influencer l'utilisation des THM comme le

PARTIE 3 : Traitements hormonaux de la ménopause et risque de symptômes dépressifs sévères

risque de SDS. Cependant, comme précisé précédemment, certains facteurs non recueillis dans l'étude E3N, pourraient expliquer certaines des associations observées.

Une seconde limite réside dans le fait que l'information concernant l'utilisation d'un THM a été obtenue par auto-déclaration de chaque participante. Des études ont montré que la concordance entre les prescriptions et l'auto-déclaration de THM étaient généralement bonnes (305, 306) mais pourrait diminuer lorsque l'on s'intéresse à une utilisation passée. Ces déclarations pourraient en outre être sujettes à un biais de mémoire différentiel si les femmes ont connu un épisode dépressif associé à la prise de THM et donc, s'en rappellent mieux.

Une prochaine validation de ces données grâce aux données de remboursement permettra d'évaluer la fiabilité de ce recueil. Cependant, les données de remboursement n'étant disponibles qu'à partir de 2004, nous ne pourrions pas évaluer la qualité des données relatives à une utilisation passée.

Notre étude tient son originalité en ce qu'elle permet de différencier les cas de SDS selon l'histoire psychologique des participantes et la période de survenue d'un premier épisode de trouble psychologique. Cependant, le *design* transversal de notre étude ne nous permet pas de nous prémunir d'un biais de causalité inverse qui semble fort probable et de nouvelles études prospectives sont donc nécessaires afin d'appuyer ou d'infirmer les associations ici mises en évidence.

Enfin, les femmes incluses dans la cohorte E3N ont des caractéristiques différentes des femmes de même âge en population générale. Elles ont notamment un niveau d'éducation supérieur et une attention à leur santé qui les amène à avoir recours sans doute plus fréquemment au système de soin. Nos résultats doivent être interprétés avec précaution et ne peuvent être généralisables en population.

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

1 Introduction

Le surpoids/l'obésité et la dépression sont deux pathologies particulièrement fréquentes et sont toutes deux associées à une augmentation des incapacités, au risque de diabète de type 2 ou de maladies cardio-vasculaires et de mortalité toutes causes (307, 308). L'obésité et la dépression partagent d'autre part des mécanismes physiopathologiques communs caractérisés par une augmentation des marqueurs inflammatoires et par la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (241, 309).

Dans une récente méta-analyse incluant 15 études prospectives, Luppino et al. ont mis en évidence une association bidirectionnelle entre l'obésité et la dépression (251). Dans certaines études prospectives cependant, l'exclusion des participants dépressifs à l'entrée dans l'étude avait pour conséquence l'atténuation, voire la disparition de l'association prospective entre obésité et dépression (253, 310). D'autre part, tandis que la plupart des études menées aux sein de populations nord-américaines concluaient à une association positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la dépression (252), les résultats obtenus auprès de populations asiatiques ou européennes étaient discordants, certaines études mettant en effet en évidence une association inverse (246, 247, 311), une association en U (312) ou même aucune association (249). Outre des différences méthodologiques, ces incohérences pourraient être expliquées par des différences en termes d'habitudes alimentaires, ou dépendre des caractéristiques des populations étudiées, de la prévalence de l'obésité ou des caractéristiques génétiques. Enfin, l'IMC reste une mesure de corpulence générale qui ne permet pas de prendre en compte la composition corporelle et notamment, l'obésité abdominale ou gynoïde (313).

Une première méta-analyse incluant des études transversales a en effet mis en évidence une association spécifique entre l'obésité abdominale et la dépression (255), tandis qu'une seconde concluait à une association positive et bidirectionnelle entre la dépression et le syndrome métabolique (256), caractérisé par un large tour de taille et un rapport taille/hanches (RTH) important. L'obésité abdominale pourrait ainsi être un important médiateur dans la relation jusque là observée entre l'obésité et la dépression. Cette association pourrait

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

d'ailleurs être particulièrement marquée en post-ménopause. En effet, la transition ménopausique est susceptible d'entraîner une modification de la composition corporelle en faveur d'une augmentation de la masse grasse abdominale (220). Jusqu'à présent, cependant, rares sont les travaux ayant examiné l'influence de différentes mesures anthropométriques dans une même étude. De plus, étant donnée l'hypothèse d'associations bidirectionnelles, les associations entre les mesures anthropométriques et le SDS pourraient être différentes selon qu'il s'agit de SDS isolés ou de SDS récurrents. Nous avons utilisé les données disponibles dans l'étude E3N, et estimé l'association entre la taille, le poids, l'IMC, le tour de taille (TT), le tour de hanches (TH), et le rapport tour de taille/tour de hanches (RTH) et le risque de symptômes dépressifs sévères (SDS) isolés ou récurrents.

2 Population d'analyse et modélisation

Pour réaliser cette étude, nous avons considéré les 38974 femmes post-ménopausées ayant répondu au questionnaire Q8, dont le statut dépressif était connu en 2005 (Figure 12) et dont toutes les mesures anthropométriques étaient renseignées.

Nous avons estimé les associations entre chacune des mesures anthropométriques et le risque de SDS isolés ou récurrent à l'aide d'un modèle logistique multinomial en prenant pour référence la seconde catégorie (second quartile des distributions et seconde catégorie d'IMC). L'ensemble des modèles ont été ajustés sur l'âge, le nombre d'années depuis la ménopause, le niveau d'activité physique récréationnelle, le statut marital, le niveau d'éducation, la pénibilité nerveuse au travail, la consommation d'alcool, l'apport énergétique sans alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angine de poitrine) et les facteurs reproductifs associés au risque de SDS dans notre première étude : le nombre de grossesses menées à terme, le type de ménopause et l'utilisation de THM.

Nous avons cherché à identifier les associations indépendantes entre les différentes mesures anthropométriques et les SDS. Pour cela, les modèles portant sur l'association du poids ou de l'IMC avec les SDS ont été ajustés sur les quartiles de TT. Les modèles portant sur le TT ont été ajustés sur l'IMC et le TH. Enfin, les modèles portant sur TH ont été ajustés sur l'IMC et le TT.

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

Les tendances linéaires ont été calculées en assignant la valeur médiane de chaque quartile à l'ensemble des individus y appartenant et en considérant cette nouvelle variable comme une variable continue. De plus, afin d'explorer l'hypothèse d'une association en U précédemment mise en évidence (312), nous avons testé les tendances quadratiques en incluant dans nos modèles les mesures anthropométriques élevées au carré, cette variable étant alors considéré comme continue.

3 Résultats

3.1 Association de la taille, du poids et de l'IMC avec le risque de SDS isolés

Les associations multivariées entre la taille, le poids ou l'IMC et le risque de SDS isolés sont présentées dans le **Tableau 13**.

Les différents quartiles de taille n'étaient pas associés au risque de SDS isolés, bien qu'une association quadratique ait été observée (p quadratique = 0,032). Il existait une tendance significative entre les quartiles de poids et la diminution du risque de SDS isolés ($p < 0,001$) et celle-ci était plus marquée lorsque les analyses étaient ajustées sur le TT (OR=0,76 [0,65-0,89] pour le quartile le plus élevé (≥ 67 kg)), comparé à la catégorie de poids allant de 55 à 59 kg, p de tendance $< 0,001$). Les femmes ayant un IMC inférieur à 20 kg/m² étaient à risque plus élevé de SDS isolés (OR=1,20 [1,05-1,36]) comparées à celles ayant un IMC entre 20 et 22,4 kg/m². De plus, une augmentation de l'IMC était associée à une diminution du risque, après ajustement sur le TT (p de tendance = 0,049).

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

Tableau 13. Associations multivariées de la taille, le poids ou l'indice de masse corporelle avec le SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n = 38974)

Caractéristiques anthropométriques	SDS isolés				SDS récurrents					
	Cas n = 2433	Modèle 1 ^a OR	IC 95%	Modèle 2 ^b OR	IC 95%	Cas n = 3419	Modèle 1 ^a OR	IC 95%	Modèle 2 ^b OR	IC 95%
Taille, cm										
<158	592	1.00				776	1.00			
158-161	651	0.94	0.84-1.06			900	0.97	0.88-1.08		
162-164	430	0.89	0.78-1.02			607	0.94	0.84-1.06		
≥ 165	760	0.92	0.82-1.03			1136	0.98	0.89-1.08		
<i>p</i> tendance			0.121					0.665		
<i>p</i> quadratique			0.032					0.153		
Poids, kg										
< 55	665	1.14	1.01-1.29	1.16	1.02-1.33	847	1.26	1.12-1.40	1.34	1.18-1.51
55-59	523	1.00		1.00		607	1.00		1.00	
60-66	608	0.90	0.80-1.02	0.86	0.75-0.97	812	1.04	0.93-1.17	0.95	0.84-1.07
≥ 67	637	0.92	0.81-1.04	0.76	0.65-0.89	1153	1.42	1.27-1.58	1.09	0.95-1.24
<i>p</i> tendance			<0.001		<0.001			<0.001		0.063
<i>p</i> quadratique			0.062		0.012			<0.001		0.487
IMC, kg/m²										
<20	376	1.20	1.05-1.36	1.19	1.03-1.37	512	1.33	1.18-1.50	1.39	1.23-1.58
20-22.4	724	1.00		1.00		866	1.00		1.00	
22.5-24.9	626	0.95	0.85-1.06	0.93	0.82-1.05	856	1.10	1.00-1.22	1.00	0.90-1.12
25-29.9	538	0.93	0.83-1.05	0.85	0.73-0.99	848	1.26	1.14-1.40	0.99	0.86-1.13
≥ 30	169	1.10	0.92-1.32	0.95	0.76-1.18	337	1.78	1.54-2.05	1.28	1.07-1.54
<i>p</i> tendance			0.126		0.049			<0.001		0.793
<i>p</i> quadratique			0.185		0.064			<0.001		0.057

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; IMC, indice de masse corporelle.

^a Les résultats du modèle 1 ont été ajustés sur l'âge; le nombre d'année en post-ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 ans); l'activité physique récréationnelle (MET-h/semaine, continu); l'apport énergétique (kcal/j, continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve), le nombre d'années d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 ans); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); consommation (non-consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardio-vasculaire (oui, non); nombre de grossesses menées à terme (0, 1, 2, ≥3), type de ménopause (naturelle, artificielle), utilisation de THM (jamais, passée, actuelle).

^b Les résultats du modèle 2 ont été en plus ajustés sur le TT (<73, 73-78, 79-85, ≥86 cm).

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

3.2 Association de la taille, du poids et de l'IMC avec le risque de SDS récurrents

De façon similaire, les femmes appartenant au premier quartile de poids (< 55 kg) et celles appartenant au premier quartile d'IMC (< 20 kg/m²) étaient à risque augmenté de SDS récurrents (respectivement, OR=1,26 [1,12-1,40] et OR=1,33 [1,18-1,50]) (**Tableau 13**). Cependant, les femmes appartenant au dernier quartile de poids (≥ 67 kg) présentaient également un risque plus élevé (OR=1,42 [1,27-1,58]). Comparé à la catégorie d'IMC allant de 20 à 22,4 kg/m², un sur-risque de SDS récurrents était observé de la catégorie d'IMC allant de 22,5 à 24,9 kg/m² (OR=1,10 [1,00-1,22]) à la catégorie correspondant à l'obésité (OR=1,78 [1,54-2,05]). Pour le poids et l'IMC, des tendances quadratiques significatives ont été mises en évidence (p<0,001 pour ces deux variables). L'ajustement supplémentaire sur le TT entraînait une disparition de l'association entre le quatrième quartile de poids et le risque de SDS récurrents et atténuait l'association en U précédemment observée avec l'IMC (p quadratique = 0,057).

3.3 Association du TH, du TT et du RTH avec le risque de SDS isolés

Les associations entre le TH, le TT et le RTH avec le SDS isolés sont présentées dans le **Tableau 14**.

Le tour de taille n'était pas associé au risque le SDS isolés dans l'analyse non ajustée sur l'IMC (p de tendance = 0,629 et p quadratique = 0,405). Cependant, à IMC égal, comparé au quartile correspondant à un TT allant de 73 à 78 cm, les femmes ayant un TT supérieur ou égal à 86 cm étaient à risque plus élevé (OR=1,18 [1,01-1,38]). Une association en J était observée entre le TT et le risque de SDS isolés après ajustement sur l'IMC ou le TH (p quadratique = 0,003 et p quadratique = 0,015, respectivement).

Comparé à un TH entre 93 et 97 cm, un faible TH (< 93 cm) était associé avec une augmentation de risque de SDS isolés (OR=1,19 [1,05-1,33]) et ce même après ajustement sur le TT (OR=1,17 [1,03-1,33]). Cette association était fortement atténuée après ajustement sur l'IMC (OR=1,12 [0,98-1,27]).

Comparé au quartile du RTH allant de 0,77 à 0,80, le quatrième quartile du RTH (≥ 0,85) était associé à une augmentation de risque de SDS isolés (OR=1,18 [1,05-1,33]). L'association entre le RTH et le risque de SDS isolés seuls était en forme de J dans le modèle ajusté sur l'IMC (p quadratique = 0,010).

3.4 Association du TH, du TT et du RTH avec le risque de SDS récurrents

Les associations observées entre le TT, le TH ou le RTH et le risque de SDS récurrents étaient quelque peu différentes de celles observées pour le risque de SDS isolés (**Tableau 14**). L'élévation de risque associée au dernier quartile de TH était plus marquée pour les SDS récurrents (OR=1,46 [1,32-1,62]) que pour les SDS isolés (OR=1,06 [0,94-1,19]). Cette association n'était pas altérée dans les analyses ajustées sur l'IMC ou sur le TH (OR=1,44 [1,26-1,65] et OR=1,45 [1,27-1,66], respectivement).

De manière analogue aux résultats obtenus pour le risque de SDS isolés, comparées aux femmes ayant un TH entre 93 et 97 cm les femmes ayant un faible TH (< 93 cm) étaient à risque plus élevé de SDS récurrents (OR=1,19 [1,06-1,34]). Cependant, les femmes ayant un TH élevé (≥ 104 cm) étaient également à risque augmenté (OR=1,39 [1,25-1,54]). Cette association demeurait significative indépendamment de l'IMC, mais disparaissait dans l'analyse ajustée sur le TT. L'association en U était significative entre le TH et le risque de SDS récurrents (p quadratique < 0,001) et ce même après ajustement sur l'IMC (p quadratique < 0,001) et le TT (p quadratique = 0,006).

Une augmentation du risque de SDS récurrents était également retrouvée chez les femmes ayant un RTH élevé (p de tendance < 0,001) : les femmes ayant un RTH égal ou supérieur à 85 avaient un risque plus élevé (OR=1,29; IC95% 1,17-1,42) et ce même dans l'analyse ajustée sur l'IMC (OR=1,24; IC95% 1,12-1,37).

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

Tableau 14. Associations multivariées du tour de taille, du tour de hanches ou du ratio tour de taille/tour de hanches avec le risque SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n = 38974)

Caractéristiques anthropométriques	Cas n = 2433	SDS isolés						SDS récurrents						
		Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c		Cas n = 3419	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Tour de taille, cm														
<73	662	1.10	0.97-1.23	1.01	0.89-1.15	1.02	0.90-1.16	737	1.08	0.97-1.21	0.96	0.85-1.08	1.02	0.91-1.15
73-78	552	1.00		1.00		1.00		727	1.00		1.00		1.00	
79-85	580	0.91	0.81-1.03	0.97	0.85-1.11	0.96	0.84-1.09	800	1.07	0.97-1.20	1.11	0.99-1.25	1.10	0.98-1.23
≥ 86	639	1.06	0.94-1.19	1.18	1.01-1.38	1.12	0.96-1.31	1155	1.46	1.32-1.62	1.44	1.26-1.65	1.45	1.27-1.66
<i>p tendance</i>			0.629		0.095		0.299			<0.001		<0.001		<0.001
<i>p quadratique</i>			0.405		0.003		0.015			<0.001		<0.001		<0.001
Tour de hanches, cm														
<93	662	1.19	1.05-1.33	1.12	0.98-1.27	1.17	1.03-1.33	834	1.16	1.04-1.29	1.07	0.95-1.20	1.19	1.06-1.34
93-97	552	1.00		1.00		1.00		702	1.00		1.00		1.00	
98-103	580	0.96	0.85-1.08	0.99	0.87-1.13	0.94	0.83-1.07	841	1.11	1.00-1.23	1.09	0.97-1.22	1.01	0.91-1.14
≥ 104	639	1.06	0.94-1.20	1.11	0.95-1.31	0.98	0.84-1.15	1042	1.39	1.25-1.54	1.21	1.05-1.39	1.09	0.96-1.24
<i>p tendance</i>			0.108		0.982		0.059			<0.001		0.069		0.498
<i>p quadratique</i>			0.642		0.320		0.623			<0.001		<0.001		0.006
RTH														
<0.77	535	1.05	0.93-1.18	1.02	0.90-1.15			668	0.93	0.84-1.04	0.93	0.83-1.03		
0.77-0.80	607	1.00		1.00				829	1.00		1.00			
0.81-0.84	588	1.02	0.91-1.15	1.04	0.92-1.17			817	1.03	0.92-1.14	1.02	0.92-1.13		
≥ 0.85	703	1.14	1.02-1.28	1.18	1.05-1.33			1105	1.29	1.17-1.42	1.24	1.12-1.37		
<i>p tendance</i>			0.092		0.011					<0.001		<0.001		
<i>p quadratique</i>			0.072		0.010					<0.001		<0.001		

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; IMC, indice de masse corporelle; RTH, rapport tour de taille/tour de hanches.

^a Les résultats du modèle 1 ont été ajustés sur l'âge; le nombre d'année en post-ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 ans); l'activité physique récréationnelle (MET-h/semaine, continu); l'apport énergétique (kcal/j, continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve), le nombre d'années d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 ans); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); consommation (non-consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardio-vasculaire (oui, non); nombre de grossesses menées à terme (0, 1, 2, ≥3), type de ménopause (naturelle, artificielle), utilisation de THM (jamais, passée, actuelle).

^b Les résultats du modèle 2 ont été en plus ajustés sur l'IMC (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²).

^c Le TT et le TH ont été inclus simultanément dans le modèle 3.

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

3.5 Analyses complémentaires et analyses de sensibilité

Aucune interaction n'était retrouvée entre les mesures anthropométriques et le niveau d'éducation, un antécédent de maladie chronique (cancer, maladie cardio-vasculaire ou diabète de type 2) ou la prise d'antidépresseurs.

Afin de savoir si les mesures anthropométriques prises 3 ans plus tôt étaient associées de la même manière au risque de SDS, nous avons réitéré les analyses en considérant les femmes post-ménopausées à Q7 et leurs mesures anthropométriques rapportées dans ce même questionnaire (n=41004).

Quoique légèrement moins marquées, les associations restaient similaires pour le poids, l'IMC (**Tableau 15**) ou avec le TT restaient sensiblement similaires (**Tableau 16**). En revanche, l'association précédemment observée entre un faible TH (< 93 cm) et le risque de SDS isolés était à la limite de la significativité (OR=1,11 [0,99-1,24]), comparé à un TH entre 93 et 97 cm (**Tableau 16**). De plus, comparé au quartile du RTH allant de 0,77 à 0,80, le quatrième quartile du RTH ($\geq 0,85$) était associé à une augmentation de risque (OR=1,21 [1,08-1,35]) plus marquée que celle obtenue avec les données anthropométriques prises à Q8 (OR=1,14 [1,02-1,28]). La tendance correspondante était également plus significative (respectivement, $p = 0,005$ et $p = 0,092$).

Comme pour les études présentées précédemment, nous avons élargi notre définition de SDS. En plus des femmes ayant un score supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, les femmes ayant été remboursées d'un traitement antidépresseur au cours des trois mois précédant le remplissage du questionnaire Q8 ont été considérées comme des cas de SDS. La définition des SDS isolés ou récurrents était ensuite similaire à celle présentée dans la partie Matériel et méthodes, paragraphe 2.3. Nos résultats n'étaient pas modifiés après cette redéfinition des cas.

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

Tableau 15. Associations multivariées de la taille, le poids ou l'indice de masse corporelle à Q7 avec le risque de SDS isolés ou récurrents à Q8, Etude E3N, 2005 (n = 41004)

Caractéristiques anthropométriques	SDS isolés					SDS récurrents				
	Cas n = 2802	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Cas n = 3397	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%
Poids, kg										
< 55	726	1.12	1.00-1.26	1.14	1.01-1.28	805	1.22	1.09-1.36	1.28	1.14-1.44
55-59	607	1.00		1.00		618	1.00		1.00	
60-66	735	0.96	0.85-1.07	0.91	0.81-1.02	864	1.10	0.99-1.23	1.03	0.91-1.15
≥ 67	734	0.95	0.85-1.07	0.80	0.70-0.93	1110	1.40	1.26-1.56	1.11	0.97-1.27
<i>p tendance</i>			<0.001		<0.001			<0.001		0.232
<i>p quadratique</i>			0.205		0.018			<0.001		0.261
IMC, kg/m ²										
<20	392	1.14	1.00-1.29	1.12	0.98-1.28	469	1.24	1.10-1.40	1.30	1.14-1.48
20-22.4	835	1.00		1.00		892	1.00		1.00	
22.5-24.9	758	0.97	0.88-1.08	0.96	0.86-1.07	903	1.11	1.00-1.22	1.02	0.92-1.14
25-29.9	635	0.99	0.89-1.10	0.91	0.79-1.05	813	1.21	1.09-1.35	0.98	0.85-1.12
≥ 30	182	1.10	0.92-1.31	0.95	0.76-1.18	320	1.77	1.53-2.05	1.30	1.08-1.57
<i>p tendance</i>			0.554		0.168			<0.001		0.565
<i>p quadratique</i>			0.512		0.113			<0.001		0.008

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; IMC, indice de masse corporelle.

^a Les résultats du modèle 1 ont été ajustés sur l'âge; le nombre d'année en post-ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 ans); l'activité physique récréationnelle (MET-h/semaine, continu); l'apport énergétique (kcal/j, continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve), le nombre d'années d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 ans); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); consommation (non-consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardio-vasculaire (oui, non); nombre de grossesses menées à terme (0, 1, 2, ≥3), type de ménopause (naturelle, artificielle), utilisation de THM (jamais, passée, actuelle).

^b Les résultats du modèle 2 ont été en plus ajustés sur le TT (<73, 73-78, 79-85, ≥86 cm).

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs sévères

Tableau 16. Associations multivariées du tour de taille, du tour de hanches ou du ratio tour de taille/tour de hanches à Q7 avec le risque de SDS isolés ou récurrents à Q8, Etude E3N, 2005 (n = 41004)

Caractéristiques anthropométriques	SDS isolés								SDS récurrents							
	Cas n = 2802	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c		Cas n = 3397	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c			
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%		
Tour de taille, cm																
<73	746	1.12	1.00-1.25	1.07	0.95-1.20	1.07	0.95-1.21	796	1.00	0.90-1.11	0.92	0.82-1.04	0.97	0.87-1.08		
73-78	696	1.00		1.00		1.00		811	1.00		1.00		1.00			
79-85	660	1.01	0.91-1.13	1.05	0.93-1.18	1.04	0.92-1.17	782	1.04	0.94-1.16	1.07	0.95-1.19	1.02	0.91-1.14		
≥ 86	700	1.12	1.00-1.26	1.19	1.03-1.38	1.14	0.98-1.31	1008	1.41	1.28-1.57	1.38	1.20-1.58	1.28	1.12-1.46		
<i>p</i> tendance			0.694		0.130		0.359			<0.001		<0.001		<0.001		
<i>p</i> quadratique			0.382		0.062		0.207			<0.001		<0.001		<0.001		
Tour de hanches, cm																
<93	739	1.11	0.99-1.24	1.07	0.95-1.20	1.09	0.97-1.23	823	1.12	1.01-1.25	1.05	0.94-1.18	1.15	1.03-1.29		
93-97	676	1.00		1.00		1.00		725	1.00		1.00		1.00			
98-103	686	0.96	0.86-1.08	0.98	0.87-1.11	0.95	0.84-1.07	849	1.13	1.02-1.26	1.14	1.02-1.28	1.07	0.96-1.20		
≥ 104	701	1.08	0.97-1.21	1.11	0.95-1.29	1.01	0.88-1.17	1000	1.46	1.31-1.62	1.38	1.20-1.59	1.23	1.08-1.41		
<i>p</i> tendance			0.702		0.632		0.352			<0.001		<0.001		0.161		
<i>p</i> quadratique			0.816		0.846		0.379			<0.001		<0.001		0.006		
RTH																
<0.77	701	1.03	0.93-1.15	1.02	0.91-1.13			818	1.02	0.92-1.12	1.01	0.91-1.12				
0.77-0.80	743	1.00		1.00				877	1.00		1.00					
0.81-0.84	655	1.02	0.92-1.14	1.04	0.93-1.16			796	1.06	0.96-1.17	1.04	0.94-1.15				
≥ 0.85	703	1.21	1.08-1.35	1.24	1.10-1.39			906	1.31	1.19-1.45	1.24	1.12-1.38				
<i>p</i> tendance			0.005		0.001					<0.001		<0.001				
<i>p</i> quadratique			0.166		0.084					<0.001		<0.001				

Abréviations : SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance; IMC, indice de masse corporelle; RTH, rapport tour de taille/tour de hanches.

^a Les résultats du modèle 1 ont été ajustés sur l'âge; le nombre d'année en post-ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 ans); l'activité physique récréationnelle (MET-h/semaine, continu); l'apport énergétique (kcal/j, continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve), le nombre d'années d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 ans); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); consommation (non-consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles); durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); antécédent de cancer (oui, non); antécédent de diabète de type 2 (oui, non); antécédent de maladie cardio-vasculaire (oui, non); nombre de grossesses menées à terme (0, 1, 2, ≥3), type de ménopause (naturelle, artificielle), utilisation de THM (jamais, passée, actuelle).

^b Les résultats du modèle 2 ont été en plus ajustés sur l'IMC (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²).

^c Le TT et le TH ont été inclus simultanément dans le modèle 3.

4 Discussion

Dans cette étude, nous avons observé une association entre certaines caractéristiques anthropométriques et le risque de symptômes dépressifs sévères, association qui différait selon que les SDS était isolé ou récurrent.

L'un des résultats majeur est que la maigreur, caractérisée par un faible poids ou un IMC inférieur à 20 kg/m² était associée à une augmentation de risque de SDS quelle que soit l'histoire psychologique des participantes. Un IMC élevé était d'autre part associé à une augmentation de risque de SDS récurrents. A l'inverse, aucune association n'était retrouvée entre le surpoids ou l'obésité, définis à partir de l'IMC et le risque de SDS isolés. L'association entre un faible tour de hanches et le risque de SDS isolés ou récurrents n'était plus significative après ajustement sur l'IMC. Cependant, un large TT ou un large RTH était associé à un risque de SDS plus élevé et ce, indépendamment de l'IMC. Nous avons également mené des analyses de sensibilité à partir des données recueillies 3 années avant le recueil des SDS et les résultats demeuraient très similaires, excepté pour l'association observée avec le tour de hanches, renforçant ainsi l'hypothèse que les associations observées n'étaient pas uniquement expliquées par une prise de poids consécutive à un épisode dépressif.

Comme le suggèrent les revues de la littérature publiées récemment, les études prospectives ont, pour la plupart, mis en évidence une association entre l'obésité à l'entrée dans l'étude et la survenue de la dépression (251, 252). Cependant, certaines considéraient uniquement le statut dépressif à l'entrée dans l'étude pour définir les sujets non dépressifs et n'excluaient pas ceux qui avaient déjà connu un épisode dépressif avant l'inclusion. En conséquence, les individus étaient définis comme des cas « incidents » que la dépression survienne effectivement pour la première fois ou qu'il s'agissait d'un épisode récurrent, ce qui ne permet pas d'exclure l'hypothèse d'une causalité inverse entre la dépression et l'obésité ou la prise de poids (200, 201). Parmi les femmes de la Nurses' Health Study, âgées de 54 à 79 ans et suivies pendant 10 ans, l'obésité à l'entrée dans l'étude était associée avec un risque augmenté de dépression et la force de l'association était similaire que l'on considère l'ensemble des cas de dépression (prévalents ou incidents), ou seuls les nouveaux cas incidents, survenus au cours de la période d'étude (253). D'autre part, après leur inclusion dans l'étude Whitehall II, des hommes et des femmes âgés de 35 à 55 ans, ont été suivi à trois reprises sur une période de 19 ans afin de prendre leur mesures anthropométriques et

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs

d'obtenir des informations sur les troubles mentaux dont ils souffraient. Une association de type dose-réponse a été observée entre le nombre de visites auxquelles le participant avait été diagnostiqué avec un trouble mental et le risque d'obésité à la dernière visite (310), suggérant que les individus ayant un trouble mental chronique ou répété étaient particulièrement sujets à la prise de poids. Dans cette même étude, le nombre de visites auxquelles le patient était obèse était également associé à un risque augmenté de trouble mental à la dernière visite (310) mais l'association disparaissait lorsque les sujets anxieux ou déprimés à l'entrée dans l'étude étaient exclus de l'analyse. De façon similaire, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre un poids ou un IMC élevé et le risque de SDS isolés mais seulement avec le risque de SDS récurrents. Ces résultats suggèrent donc que les troubles mentaux seraient davantage prédictifs de l'obésité chez la femme, comme le suggèrent de précédents résultats (253) mais n'appuient pas l'hypothèse d'un lien causal entre l'obésité et la dépression.

L'association entre la maigreur et la dépression, quelle que soit l'histoire psychologique des participantes, est en accord avec les résultats de précédentes études transversales (246, 247, 312). Une étude prospective américaine auprès d'individus de 70 à 79 ans a montré que comparés aux individus dont le poids est resté stable, une perte de poids (évaluée sur 3 ans) était associée au risque de symptômes dépressifs, recueillis la 4^{ème} année (316). L'association mise en évidence dans cette étude était en partie médiée par le fait d'avoir été hospitalisé ou d'avoir une mobilité limitée. Des résultats similaires ont été d'ailleurs obtenus concernant la qualité de vie, qui apparaissait diminuée chez les individus en sous-poids, comparés à ceux ayant un poids normal, notamment en raison d'une mobilité réduite (317).

A notre connaissance, nos travaux sont les premiers à rapporter une association entre le tour de hanches et la dépression. L'association avec le risque de SDS isolés reste cependant modeste et n'était plus significative dans l'analyse menée à partir des mesures au septième questionnaire, suggérant plutôt que la dépression implique une perte de TH. En conséquence, ces résultats nécessitent d'être répliqués dans de futures études.

Les associations en J entre le TT et le RTH et le risque de SDS sont cohérentes avec les résultats d'une précédente méta-analyse rassemblant des études transversales (255). Celle-ci concluait à une association entre l'obésité abdominale et la dépression lorsque les symptômes dépressifs étaient mesurés à l'aide d'une échelle psychométrique, mais non lorsque la dépression était diagnostiquée au cours d'un entretien clinique. Là encore, une association bidirectionnelle doit être envisagée. Des études prospectives américaines ont suggéré que les symptômes dépressifs étaient associés à une augmentation de la masse grasse au niveau abdominal (314, 318). Chez les personnes âgées dépressives en particulier, comparées aux

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs

non dépressives, la masse grasse pourrait augmenter de manière plus importante (318). Cette association n'est cependant pas retrouvée dans l'ensemble des études et, sur un échantillon de femmes chinoises âgées de 65 ans et plus suivies pendant 4 ans, la symptomatologie dépressive était associée non pas à une augmentation, mais à une diminution du TT. D'autre part, l'obésité abdominale pourrait à l'inverse avoir des effets délétères sur l'humeur puisque une association positive entre le TT et la survenue de nouveaux symptômes dépressifs a été mise en évidence dans de précédentes études (254, 257). De telles relations bidirectionnelles ont d'ailleurs été observées entre la dépression et des pathologies fortement associées à l'obésité abdominale, telles que le syndrome métabolique (256) ou le diabète (99). Cependant, d'autres facteurs impliqués dans le contrôle de la glycémie ou dans la réponse inflammatoire pourraient avoir des effets propres et médier la relation observée entre corpulence et dépression (319).

4.1 Hypothèses psychologiques et biologiques

L'association observée entre le risque de SDS isolé et la maigreur et non le surpoids ou l'obésité, est en accord avec l'hypothèse appelée la « Jolly fat hypothesis », suggérée par des résultats sur des populations asiatiques, qui stipule que l'augmentation de l'IMC serait associée à une diminution du risque de troubles de l'humeur. Bien que les femmes en sous-poids apparaissent être moins insatisfaites de leur corps et être moins touchées par des troubles du comportement alimentaire que les femmes de poids normal (320), elles rapportaient manger en quantité moindre lors des périodes correspondant à des états émotionnels négatifs (321). De plus, une réduction des apports nutritionnels, et en particulier des apports en tryptophane, pourrait entraîner une diminution de la concentration en sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans l'étiologie de la dépression (322). Une plus faible masse musculaire et grasseuse pourrait d'autre part être associée à de plus faibles réserves physiologiques et ainsi expliquer une moindre capacité à faire face à des événements stressants ou à certaines pathologies chez les femmes les plus maigres (247). Chez les femmes en sous-poids après la ménopause, des concentrations en estrogènes moindres (car moins de masse grasse), pourraient également affecter les mécanismes de transmission monoaminiques (311). Si les antidépresseurs peuvent également avoir une influence sur la prise de poids (323), dans notre analyse, les associations ne différaient pas significativement selon que les femmes étaient utilisatrices d'antidépresseurs ou non. Les résultats restaient d'autre part inchangés lorsque la prise d'antidépresseur était considérée dans la définition des cas de SDS.

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs

En opposition à l'hypothèse de la « *jolly fat hypothesis* », l'association entre un IMC élevé et les SDS retrouvés dans de nombreuses études pourrait être expliquées par des facteurs psychosociaux. Dans les pays développés, les individus en surpoids ou obèses semblent être davantage sujets à la stigmatisation, aux moqueries et plus nombreux être insatisfaits vis-à-vis de leur corps, l'ensemble de ces facteurs psychosociaux favorisant la dépression aux âges jeunes (324). Cette hypothèse est d'ailleurs en accord avec les résultats des essais d'intervention évaluant l'effet de la perte de poids sur la dépression : la réduction des symptômes dépressifs ne semblait pas entièrement imputable à la perte de poids mais aussi à la prise en charge psychologique permettant l'acceptation du corps (325).

Soulignons que l'association entre l'IMC et les SDS peut être appuyée par le fait que ces deux conditions ont des facteurs de risque communs. Des facteurs environnementaux tels qu'une activité physique réduite ou de mauvaises habitudes alimentaires ont été associées d'une part à la dépression et d'autre part, à la variation de poids (251). De plus, des études auprès de jumeaux ont suggéré que l'obésité et la dépression partageaient des caractéristiques génétiques et familiales (326, 327). De manière intéressante, de récentes études ont mis en évidence que les gènes associés à l'obésité influençaient les préférences pour des aliments riches en graisses et en carbohydrates (328), dont la consommation a également été associée au risque de survenue de symptômes dépressifs (329). Enfin, le surpoids/l'obésité et la dépression peuvent avoir des mécanismes biologiques communs. Un faible TH, ainsi qu'un TT élevé sont tous deux associés à des niveaux de cortisol élevés et à l'insulino-résistance (249, 330). A l'inverse, il a été montré que l'exposition à un évènement stressant pouvait, par le biais de l'augmentation en glucocorticoïdes et du métabolisme de l'insuline, orienter les préférences alimentaires de l'individu vers des aliments riches en sucre et en graisses (331, 332) et donc entraîner la prise de poids. Nos résultats, ainsi que l'association précédemment observée entre le syndrome métabolique et la dépression (253, 319) sont donc en faveur de l'implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (et de sa sur-activation) et/ou de l'insulino-résistance, à la fois dans l'obésité et la dépression. Un autre mécanisme commun pourrait être celui de l'inflammation : le tissu adipeux abdominal sécrète en effet de grandes quantités de cytokines inflammatoires susceptibles d'interagir avec les systèmes de neurotransmission ou les fonctions neuroendocrines et donc, contribuer à l'augmentation du risque de dépression (333).

4.2 Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude réside en ce que les associations entre les mesures anthropométriques et le risque de SDS ont été explorées au sein d'un large échantillon de femmes et ce, indépendamment de nombreux facteurs de mode vie ou médicaux. Si nous avons ainsi cherché à limiter le biais de confusion, certains facteurs associés à la fois à l'obésité et à la dépression n'ont pas été recueillis au sein de l'étude E3N et n'ont pas pu être pris en compte dans nos analyses. Ils peuvent être à l'origine d'un biais de confusion résiduel. C'est par exemple le cas du déclin cognitif, des incapacités physiques ou des antécédents familiaux de dépression ou d'obésité.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les corrélations entre les mesures auto-rapportées et mesurées par un clinicien étaient satisfaisantes (273) mais ne permettent pas véritablement d'évaluer la concordance entre ces deux modes de recueil. La méthode proposée par Bland et Altman (274) consiste en une représentation graphique de l'écart entre chaque couple de point en fonction de la moyenne pour chaque couple de points. Elle n'a pas été mise en œuvre dans la précédente étude de validation mais pourrait permettre de mieux évaluer la concordance entre les mesures évaluées cliniquement ou auto-déclarées (c'est-à-dire leur interchangeabilité).

D'autre part, de façon originale, nous avons pu montrer que les associations entre les mesures anthropométriques et le risque de SDS différaient selon que les symptômes dépressifs observés étaient isolés ou récurrents. Cependant, le design transversal de notre étude ne permet pas d'exclure un biais de causalité inverse car nous ne pouvions être assurés que les mesures anthropométriques déclarées avaient bien précédé la survenue des symptômes dépressifs. En cela de nouvelles études prospectives sont nécessaires.

Comparées aux femmes de même âge en population générale, les femmes incluses dans la cohorte E3N et *a fortiori* dans notre étude avaient un niveau d'activité physique supérieur et un IMC moyen plus faible. La variabilité des mesures anthropométriques étant plus réduite, il est possible que les associations rapportées ici soient plus faibles que celles observables en population. Nos résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de la population spécifique sur laquelle ils s'appuient : des femmes uniquement et âgées de 63 ans en moyenne. Il demeure donc important que de nouvelles études soient menées afin d'appuyer nos observations.

Notre étude a permis de mettre en évidence les associations entre de nombreuses mesures anthropométriques et le risque de symptômes dépressifs sévères chez les femmes post-

PARTIE 4 : Mesures anthropométriques et symptômes dépressifs

ménopausées de la cohorte E3N. Les ajustements supplémentaires sur l'IMC, le TT ou le TH ont permis d'appréhender le risque associé à chacun de ces facteurs indépendamment. Dans une perspective de santé publique, nos résultats suggèrent qu'une prise en charge de la dépression, conjointe à une prise en charge de l'obésité ou de la maigreur pourrait bénéficier aux femmes en post-ménopause. Notre travail, de nature transversal, encourage cependant la prise en compte de l'histoire psychologique des femmes dans la réalisation de nouvelles études prospectives, afin de préciser la succession temporelle entre diverses mesures anthropométriques (notamment le TT et le TH) et la dépression.

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

1 Introduction

Outre les variables anthropométriques actuelles, l'influence sur la dépression des caractéristiques anthropométriques précoces et de la variation de la corpulence au cours de la vie reste mal connue.

Une méta-analyse a conclu à une faible association entre la dépression et un petit poids à la naissance mais rapporte également l'hétérogénéité des résultats concernant la relation entre le poids de naissance et la dépression à long terme (259). Seule une étude distinguait la dépression récurrente de la dépression transitoire et ne trouvait aucune association avec le poids de naissance (260).

L'obésité dans l'enfance n'était pas associée à la survenue de désordres psychologiques selon les résultats d'une cohorte britannique initiée en 1970 (261). Cependant, d'autres études ont mis en évidence que, comparés aux adolescents non-obèses, les adolescents obèses avaient et un risque plus élevé de présenter des symptômes dépressifs à 31 ans (254) ou de développer un nouvel épisode dépressif sur 20 années (262). A l'inverse, une association entre la dépression à un âge précoce et la prise de poids a également été suggérée. Des études ont ainsi montré que la dépression aux âges précoces était également associée à une prise de poids et à l'obésité chez l'adulte (263, 264), qui peut elle-même être un facteur de risque de survenue d'un nouvel épisode dépressif (251).

Jusqu'à présent deux études rétrospectives se sont intéressées aux associations entre la corpulence dans l'enfance et au cours des premières années de vie adulte et suggèrent qu'avoir une corpulence élevée à 5, 10 et 20 ans pourraient être un facteur de dépression et ce, indépendamment de l'IMC au moment de la réponse au questionnaire (236, 265). Cependant, aucune étude n'a jusqu'à présent permis d'appréhender le rôle de l'obésité précoce et le risque d'épisode dépressif isolé ou récurrent. De plus, si ces études considèrent la corpulence à différents âges, elles n'ont pas étudié l'association entre l'évolution de la trajectoire de corpulence au cours du temps et le risque de dépression.

A partir des données recueillies dans l'étude E3N, ce travail a pour objectif d'estimer les associations des caractéristiques anthropométriques à la naissance, de la corpulence à

différents âges, et de la trajectoire d'évolution de la corpulence avec le risque de symptômes dépressifs sévères (SDS) isolés et récurrents.

2 Population d'analyse et modélisation

Pour cette étude, nous avons inclus les 41144 femmes post-ménopausées ayant répondu au questionnaire Q8, dont le statut dépressif était connu en 2005 (Figure 12), qui n'étaient pas nées prématurément et qui avaient évalué leur corpulence à chaque âge (à 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans et à 35-40 ans).

Afin de créer les trajectoires de corpulence à partir des silhouettes obtenues à différents âges, nous avons fait appel à la méthode de groupement non paramétrique développée par Nagin (334, 335) (cette méthodologie est décrite dans la partie 1.3.4). Le nombre de sous-trajectoires résumant au mieux l'ensemble des données a été défini selon le Bayesian Information Criterion (BIC) associé au modèle et au regard du pourcentage d'individus appartenant à chacune des trajectoires ainsi identifiée.

Des modèles de régression logistique multinomiale ont été utilisés afin d'estimer les associations de la taille de naissance, du poids de naissance, des corpulences à différents âges ou de la trajectoire de corpulence au cours de la vie avec le risque de SDS isolés ou récurrents. Les associations de la taille de naissance et du poids de naissance avec les SDS ont été estimées dans un même modèle. Toutes les analyses ont été ajustées sur les mêmes variables que celles présentées dans les études précédente : l'âge, le nombre d'années depuis la ménopause, le niveau d'activité physique récréationnelle, le statut marital, le niveau d'éducation, la pénibilité nerveuse au travail, la consommation d'alcool, l'apport énergétique sans alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 et de maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angine de poitrine), le nombre de grossesses menées à terme, la longueur des cycles menstruels, le type de ménopause et l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause (THM).

Nous avons également testé les d'interactions entre l'IMC (catégorisé en $<25/\geq 25$ kg/m²) et les différentes facteurs d'intérêt vis-à-vis du risque de SDS. Lorsque l'interaction était significative, nous avons stratifié nos analyses sur l'IMC.

3 Résultats

3.1 Association entre les caractéristiques de taille et de poids à la naissance et le risque de SDS isolés ou récurrents

La taille à la naissance n'était associée ni au risque de SDS isolés, ni au risque de SDS récurrents (**Tableau 18**). Indépendamment de la taille, comparé à la catégorie moyenne de poids, un poids élevé à la naissance était significativement associé au risque de SDS isolés (OR=1,16 [1,01-1,34]) mais pas au risque de SDS récurrents (OR=1,11 [0,99-1,25]). Inversement, si un faible poids de naissance n'était pas associé au risque de SDS isolés (OR=1,15 [0,96-1,36]), il était associé au risque de SDS récurrents (OR=1,22 [1,05-1,41]). Un ajustement supplémentaire sur l'IMC au moment du recueil des SDS ne modifiait pas les résultats.

3.2 Répartition des silhouettes à différents âges

Lorsque l'on demandait aux femmes de se décrire à l'âge de 8 ans, la silhouette la plus maigre était choisie par plus de la majorité des femmes de notre population d'étude (53,3 %), tandis que la plupart des femmes considéraient la seconde silhouette comme celle qui les représentait le mieux à la puberté (32,0 %) et à 20-25 ans (42,1 %). En revanche, pour les représenter à l'âge de 35-40 ans, 42,7 % des femmes choisissaient la troisième silhouette et seules 5,9 % avaient choisissaient la cinquième silhouette ou une silhouette plus élevée (**Figure 13**).

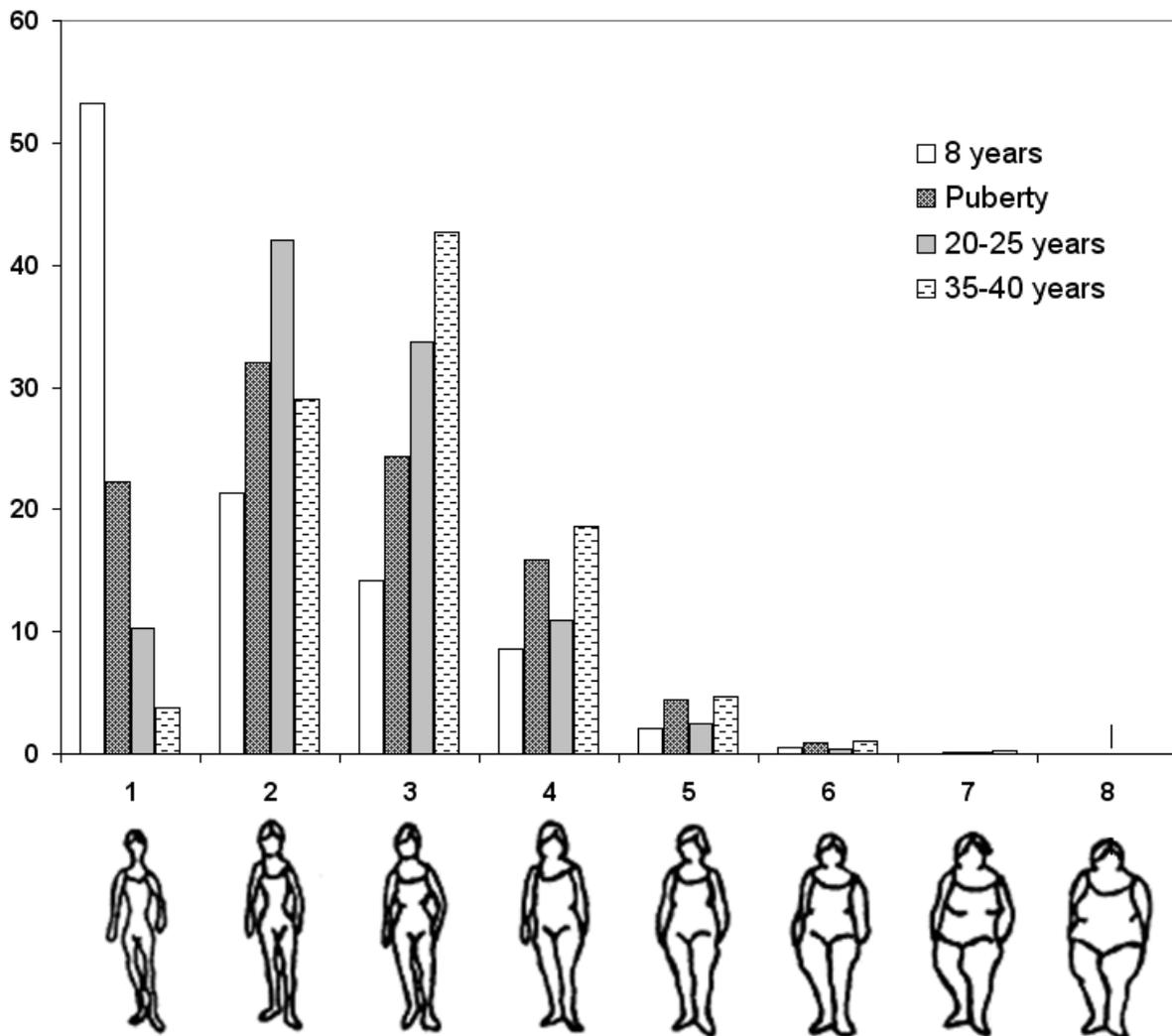


Figure 13 Silhouettes de Sørensen et fréquence de déclaration à différents âges

3.3 Association entre la corpulence à différents âges et le risque de SDS isolés

Les associations entre la corpulence dans l'enfance ou à la puberté et le risque de SDS étaient similaires dans les analyses non ajustées et ajustées sur l'IMC. Les résultats présentés ici correspondent à ceux obtenus au sein de l'analyse non ajustée sur l'IMC.

Les associations entre les corpulences à différents âges et le risque de SDS isolés sont présentées dans le **Tableau 17**.

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Tableau 17. Association entre les caractéristiques anthropométriques à la naissance, la silhouette à différents âges et le risque de SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n=41144)

Caractéristiques	SDS isolés			SDS récurrents		
	Cas n=2601	OR	IC 95%	Cas n=3734	OR	IC 95%
Taille à la naissance						
Inconnue	442	1.12	(0.96-1.30)	646	1.07	(0.94-1.23)
Petite	233	1.11	(0.95-1.31)	322	1.05	(0.91-1.20)
Moyenne	1746	1	référence	2449	1	référence
Grande	180	0.86	(0.73-1.01)	317	1.05	(0.93-1.20)
Poids à la naissance						
Inconnu	258	1.03	(0.85-1.24)	412	1.20	(1.02-1.42)
Petit	190	1.15	(0.96-1.36)	280	1.22	(1.05-1.41)
Moyen	1893	1	référence	2674	1	référence
Elevé	260	1.16	(1.01-1.34)	368	1.11	(0.99-1.25)
Silhouette à 8 ans						
1	1391	1.07	(0.96-1.19)	2052	1.07	(0.98-1.18)
2	511	1	référence	757	1	référence
3	343	1.01	(0.87-1.16)	488	0.98	(0.86-1.10)
≥ 4	356	1.34	(1.16-1.55)	437	1.08	(0.95-1.23)
<i>p tendance</i>			0.024			0.402
Silhouette à la puberté						
1	577	0.99	(0.89-1.11)	849	1.05	(0.96-1.16)
2	822	1	référence	1158	1	référence
3	575	0.93	(0.83-1.04)	904	1.03	(0.94-1.14)
≥ 4	627	1.17	(1.04-1.30)	823	1.04	(0.94-1.15)
<i>p tendance</i>			0.034			0.974
Silhouette à 20-25 ans						
1	275	1.04	(0.91-1.20)	416	1.07	(0.96-1.21)
2	1061	1.00	référence	1569	1	référence
3	854	1.02	(0.92-1.12)	1172	0.93	(0.86-1.01)
≥ 4	411	1.19	(1.06-1.34)	577	1.10	(0.99-1.22)
<i>p tendance</i>			0.058			0.889
Silhouette à 35-40 ans						
1-2	819	0.97	(0.88-1.07)	1261	1.10	(1.02-1.19)
3	1095	1	référence	1482	1	référence
4	486	1.01	(0.90-1.13)	704	1.07	(0.97-1.18)
≥ 5	201	1.29	(1.10-1.51)	287	1.27	(1.10-1.46)
<i>p tendance</i>			0.015			0.412

Abréviations: SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance.

Modèles ajustés sur l'âge; le nombre d'années depuis la ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17); l'âge à la ménarche (en continu); le niveau d'activité physique récréationnelle (MET-h/sem, en continu); l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, en continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); le niveau d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 années); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); la consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); le statut tabagique (non-fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse actuelle); la durée du cycle menstruel (≤24, 25-31, ≥32 j, irrégulier); le nombre de grossesses à terme (0, 1, 2, ≥3); le type de ménopause (naturelle, artificielle); les antécédents de cancer (oui, non); les antécédents de diabète de type 2 (oui, non); les antécédents de maladies cardio-vasculaires (oui, non); la durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle)

^a La taille et le poids de naissance ont été inclus dans le même modèle

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Comparé à une corpulence correspondant à la seconde silhouette sur l'échelle de Sørensen, une corpulence élevée (correspondant à la quatrième silhouette ou à une silhouette supérieure) à 8 ans, à la puberté et à 20-25 ans était associée au risque de SDS isolés (respectivement $OR=1,34$ [1,16-1,55], $OR=1,17$ [1,04-1,30] et $OR=1,19$ [1,06-1,34]). Des tendances linéaires significatives ont également été mises en évidence (p de tendance = 0,024 à 8 ans, p de tendance = 0,034 à la puberté and p de tendance = 0,058 à 20-25 ans). A l'âge de 35-40 ans, les femmes appartenant à la catégorie de corpulence la plus élevée (correspondant à la cinquième silhouette ou à une silhouette supérieure) avaient également un risque significativement plus élevé, comparées aux femmes ayant choisi la troisième silhouette pour se représenter à cet âge ($OR=1,29$ [1,10-1,51]). Le risque de SDS isolés augmentait linéairement en fonction de la corpulence (p de tendance = 0,015).

3.4 Association entre la corpulence à différents âges et le risque de SDS récurrents

Aucune association n'était trouvée entre la corpulence à 8 ans, à la puberté, ou à 20-25 ans et le risque de SDS récurrents (**Tableau 17**).

A 35-40 ans, une association en U était observée : le risque de SDS récurrents était plus élevé chez les femmes ayant choisi la première ou seconde catégorie de silhouette ($OR=1,10$ [1,02-1,19]), mais également chez celles ayant choisi la cinquième silhouette ou une silhouette supérieure ($OR=1,27$ [1,10-1,46]).

3.5 Interaction entre la corpulence aux âges adultes et les catégories d'IMC

Les associations entre la corpulence à 20-25 et 35-40 ans et le risque de SDS isolés ou récurrents selon les catégories d'IMC sont présentées dans le **Tableau 18**.

L'IMC au moment du remplissage du huitième questionnaire modifiait significativement l'association entre la corpulence aux âges adultes et le risque de SDS isolés (p d'interaction = 0,039 à 20-25 ans et p d'interaction = 0,017 à 35-40 ans). Chez les femmes qui n'étaient pas en surpoids lors de leur réponse au huitième questionnaire, l'association entre une corpulence élevée à 20-25 ans ($OR=1,33$ [1,14-1,56]) et à 35-40 ans ($OR=1,61$ [1,20-2,18]) et le risque de SDS isolés était plus marquée que chez les femmes en surpoids ou obèses ($OR=1,01$ [0,83-1,24] et $OR=0,93$ [0,78-1,09], respectivement).

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Une augmentation de risque significative de SDS récurrents était observée chez les femmes ayant une plus forte corpulence à 20-25 et à 35-40 ans (respectivement, OR=1,16 [1,01-1,34] et OR=1,35 [1,00-1,82]), mais uniquement pour les femmes qui n'étaient pas en surpoids lors du remplissage du huitième questionnaire. En revanche, l'association entre une faible corpulence à 35-40 ans et le risque de SDS récurrents était plus marquée chez les femmes en surpoids ou obèses au huitième questionnaire que chez les femmes ayant un IMC < 25 kg/m² (OR=1,29 [1,06-1,56] *versus* OR=1,15 [1,04-1,26]).

Tableau 18. Association entre les catégories de silhouettes à l'âge adulte et le risque de SDS isolés ou récurrents selon l'IMC au moment de la réponse au questionnaire, Etude E3N, 2005 (n=41144).

Caractéristiques	SDS isolés						SDS récurrents					
	IMC <25 kg/m ²			IMC ≥25 kg/m ²			IMC <25 kg/m ²			IMC ≥25 kg/m ²		
	Cas n=1851	OR	IC 95%	Cas n=750	OR	IC 95%	Cas n=2417	OR	IC 95%	Cas n=1317	OR	IC 95%
Silhouette à 20-25 ans												
1	225	1.07	(0.91-1.24)	50	0.97	(0.70-1.34)	311	1.05	(0.92-1.21)	105	1.23	(0.97-1.56)
2	800	1	référence	261	1	référence	1123	1	référence	446	1	référence
3	587	1.08	(0.97-1.21)	267	0.87	(0.73-1.04)	689	0.90	(0.81-1.00)	483	0.90	(0.78-1.04)
≥ 4	239	1.33	(1.14-1.56)	172	1.01	(0.83-1.24)	294	1.16	(1.01-1.34)	283	0.93	(0.78-1.09)
<i>p</i> tendance			0.006			0.879			0.968			0.034
Silhouette à 35-40 ans												
1-2	734	0.96	(0.87-1.07)	85	1.02	(0.79-1.31)	1078	1.15	(1.04-1.26)	183	1.29	(1.06-1.56)
3	810	1	référence	285	1	référence	992	1	référence	490	1	référence
4	254	1.17	(1.01-1.36)	232	0.90	(0.75-1.08)	292	1.12	(0.97-1.28)	412	0.90	(0.78-1.04)
≥ 5	53	1.61	(1.20-2.18)	148	1.23	(1.02-1.56)	55	1.35	(1.00-1.82)	232	1.03	(0.87-1.23)
<i>p</i> tendance			0.001			0.249			0.457			0.043

Abréviations: SDS, symptômes dépressifs sévères ; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle.

Modèles ajustés sur l'âge; le nombre d'années depuis la ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17); l'âge à la ménarche (en continu); le niveau d'activité physique récréationnelle (MET-h/sem, en continu); l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, en continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); le niveau d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 années); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); la consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); le statut tabagique (non-fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse actuelle); la durée du cycle menstruel (≤24, 25-31, ≥32 j, irrégulier); le nombre de grossesses à terme (0, 1, 2, ≥3); le type de ménopause (naturelle, artificielle); les antécédents de cancer (oui, non); les antécédents de diabète de type 2 (oui, non); les antécédents de maladies cardio-vasculaires (oui, non); la durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle.)

3.6 Association entre la trajectoire de corpulence au cours de la vie et le risque de SDS isolés ou récurrents

Au total, six trajectoires de corpulence ont été estimées par des fonctions cubiques, indépendamment des mesures anthropométriques à la naissance et ont été identifiées comme suit (Figure 14):

- la trajectoire T1 correspondait à une corpulence faible jusqu'à la puberté puis à une augmentation linéaire de la corpulence au cours de la vie adulte ;
- la trajectoire T2 était caractérisée par une augmentation modérée de la corpulence entre 8 ans et la puberté suivie d'une augmentation « en pente douce » de la corpulence ;
- la trajectoire T3 consistait en une augmentation importante de la corpulence avant la puberté puis à sa stabilisation à un niveau élevé ;
- la trajectoire T4 correspondait à une corpulence faible de 8 à 35-40 ans ;
- la trajectoire T5 représentait une corpulence modérée dès 8 ans et stable au cours du temps ;
- la trajectoire T6 correspondait à une corpulence élevée et stable au cours du temps ;

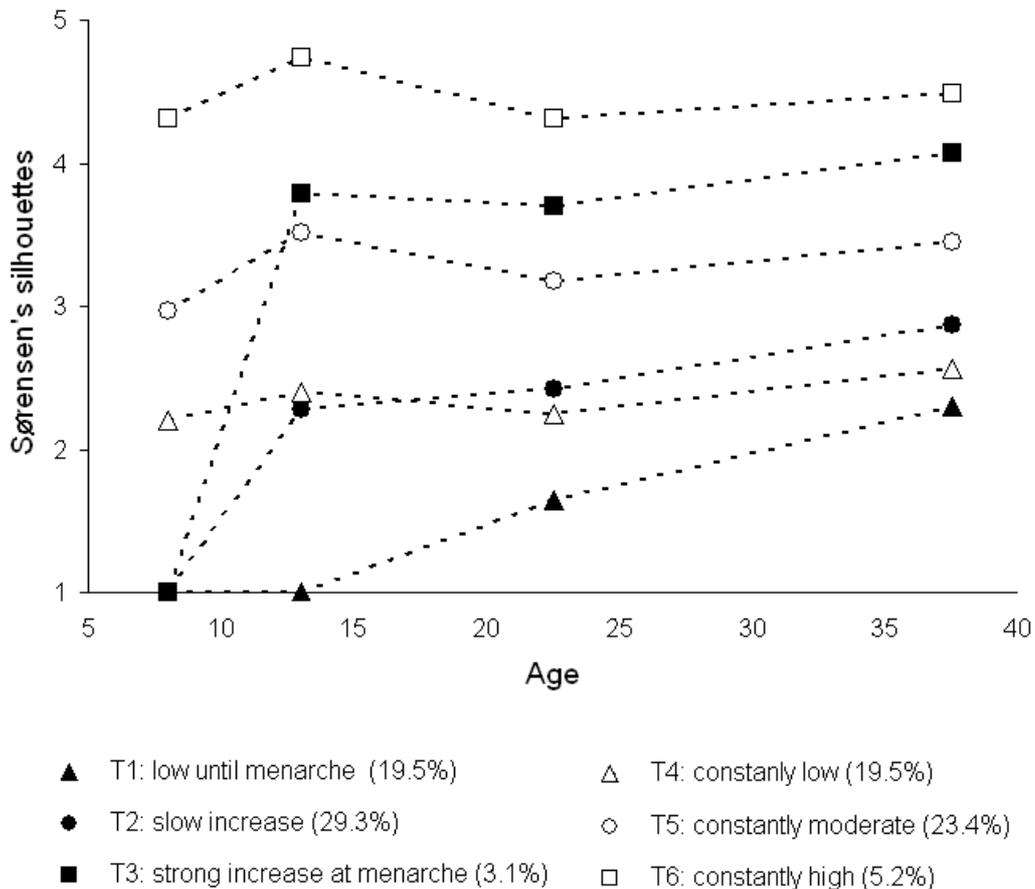


Figure 14 Trajectoires de corpulence selon l'âge, Etude E3N, 2005 (n=41144).

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Les associations entre les différentes trajectoires de corpulence au cours de la vie et le risque de SDS isolés ou récurrent sont présentées dans le **Tableau 19**. Comparées aux femmes ayant une corpulence faible et stable tout au long de la vie (T4), les femmes ayant une forte corpulence de l'âge de 8 ans à l'âge de 35-40 ans avaient un risque plus élevé de SDS isolés (OR=1,49 [1,22-1,80]), mais pas de SDS récurrents (OR=1,13 [0,95-1,35]). Une augmentation du risque de SDS récurrents était cependant observée pour les femmes dont la corpulence avait brusquement augmenté à la puberté (T3) (OR=1,27 [1,03-1,56]).

Tableau 19. Association entre la trajectoire de corpulence au cours de la vie et le risque de SDS isolés ou récurrents, Etude E3N, 2005 (n=41 144).

Trajectoires	SDS isolés			SDS récurrents		
	Cas	OR	95%IC	Cas	OR	95%IC
T1	538	1,06	(0,93-1,21)	773	1,03	(0,92-1,16)
T2	782	1,09	(0,96-1,23)	1153	1,06	(0,95-1,17)
T3	71	1,12	(0,86-1,46)	126	1.27	(1,03-1,56)
T4	450	1		674	1	
T5	604	1,10	(0,97-1,25)	819	0,97	(0,87-1,09)
T6	156	1,49	(1,22-1,80)	189	1,13	(0,95-1,35)

Abréviations: SDS, symptômes dépressifs sévères; OR, odds-ratio; IC, intervalle de confiance.

Modèles ajustés sur l'âge; le nombre d'années depuis la ménopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17); l'âge à la ménarche (en continu); le niveau d'activité physique récréationnelle (MET-h/sem, en continu); l'apport énergétique sans alcool (kcal/j, en continu); le statut marital (en couple, célibataire, divorcée ou séparée, veuve); le niveau d'éducation (≤12, 13-14, ≥15 années); la pénibilité nerveuse au travail (oui, non); la consommation d'alcool (non consommatrices,]0-10],]10-20], >20 g/j); le statut tabagique (non-fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse actuelle); la durée du cycle menstruel (≤24, 25-31, ≥32 j, irrégulier); le nombre de grossesses à terme (0, 1, 2, ≥3); le type de ménopause (naturelle, artificielle); les antécédents de cancer (oui, non); les antécédents de diabète de type 2 (oui, non); les antécédents de maladies cardio-vasculaires (oui, non); la durée de sommeil (≤ 6, >6 h/j); l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause (jamais, passée, actuelle)

* Les trajectoires correspondent à celles présentées dans la **Figure 14**.

3.7 Analyses complémentaires et analyses de sensibilité

Nous avons cherché à savoir si le niveau d'étude, les antécédents de maladies chroniques ou les privations liées à la seconde guerre mondiale modifiaient les associations obtenues. Aucune interaction entre nos facteurs d'intérêt et ces variables n'était significative.

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Des analyses de sensibilité ont été menées en modifiant la définition des cas de SDS. Les cas de SDS n'ont non plus été considéré comme les femmes ayant un score égal ou supérieur à 23 sur l'échelle CES-D, mais comme les femmes ayant un score supérieur ou égal à 23 sur l'échelle CES-D ou ayant été remboursées d'un traitement antidépresseur au cours des trois mois précédant le remplissage du questionnaire Q8. La définition du SDS isolés ou récurrents était ensuite similaire à celle présentée dans la partie Matériel et méthodes, paragraphe 2.3. Nos résultats n'étaient pas modifiés après cette modification dans la définition des cas.

4 Discussion

Notre étude a mis en évidence qu'un poids de naissance élevé ou qu'une forte corpulence de l'enfance à l'âge adulte étaient associés au risque de SDS isolés. D'autre part, un faible poids à la naissance, ainsi qu'une corpulence élevée ou au contraire faible, à 35-40 ans étaient des facteurs de risque de SDS récurrents. Enfin, nous avons observé qu'une forte augmentation de la corpulence à la puberté était associée au risque de SDS récurrents.

Une récente méta-analyse n'a conclu qu'à une association modeste entre le faible poids de naissance et la dépression (259). Cependant, l'unique étude considérant le lien entre le poids de naissance et la récurrence des épisodes dépressifs jusqu'à l'âge de 40 ans ne retrouvait pas d'association (260). En cela, notre étude est originale puisqu'elle montre une association entre un faible poids de naissance et le risque de SDS récurrents. La réplication de ce résultat dans de nouvelles études demeure nécessaire.

D'autre part, être de forte corpulence à différents âges et avoir une trajectoire de corpulence constamment élevée de 8 à 35-40 ans (T6) semble, d'après nos résultats, augmenter le risque de SDS isolés. Cette observation est en accord avec de précédents résultats qui montrent un risque plus élevé de dépression incidente chez les individus étant de forte corpulence au cours de l'enfance ou au cours des premières années de vie adulte (236, 254, 265) ou chez les femmes constamment obèses (336, 337).

L'association entre le risque de SDS récurrents et la corpulence à 35-40 ans uniquement demande à être approfondie par des résultats d'autres études, si possible prospectives, afin d'identifier plus clairement la séquence temporelle entre la dépression et la corpulence. En effet, aucune étude n'a jusqu'à ce jour examiné l'association entre une forte corpulence tôt dans la vie et la persistance ou la récurrence de la dépression. L'association avec une faible

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

corpulence, mais aussi avec une corpulence élevée à cet âge, est cependant en accord avec l'association que nous avons précédemment mise en évidence dans la partie 4 entre l'IMC et le SDS récurrents. Elle est également concordante avec les résultats d'une autre étude retrouvant une association entre un faible IMC, ou au contraire un IMC élevé, et les symptômes dépressifs chez l'adulte (312).

Le fait que cette association soit plus marquée chez les femmes ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ peut suggérer que, chez les femmes en surpoids, l'association entre la corpulence dans l'enfance et à l'âge adulte puisse avoir été masquée par l'association transversale existante entre l'IMC et la dépression (245).

Dans notre étude, la corpulence à la puberté n'était pas associée au risque de SDS isolé. Cependant, les femmes dont la corpulence avait brutalement augmenté à la puberté puis était restée constante ensuite étaient à risque plus élevé (T3). Une importante prise de poids à l'adolescence pourrait ainsi jouer un rôle majeur dans le développement de SDS récurrents. Frisco et al. ont mis en évidence que la prise de poids à cette période de la vie était associée au risque de dépression incidente (336), mais jusqu'à présent, aucune étude ne s'était intéressée à l'effet de ce facteur sur la récurrence des épisodes dépressifs.

La dépression maternelle ou l'exposition de l'enfant au stress maternel en période prénatale ou juste après la naissance pourrait être un facteur de risque commun à la dépression récurrente (338) et au surpoids des enfants issus de ces naissances. De manière intéressante, l'exposition au stress précoce n'étaient pas associés à l'IMC des enfants ayant moins de 10 ans, mais une association positive était retrouvée au-delà de cet âge (339, 340). Cependant, nous ne pouvons exclure qu'une dépression survenue précocement ait pu induire une prise de poids à l'adolescence (263, 264) et expliquer ainsi l'association observée.

4.1 Mécanismes possibles

Une forte corpulence au cours de l'enfance et de l'adolescence pourrait être un facteur de risque de dépression à long terme. Les mécanismes en jeu dans cette association sont cependant mal connus.

D'une part, les enfants ou adolescents souffrant de surpoids et d'obésité auraient plus de chances d'être victimes de moqueries, d'être insatisfaits de leur corps et d'avoir une piètre estime d'eux mêmes, ne remplissant pas les standards de minceur véhiculés dans la majeure partie des pays développés. Chez les jeunes filles en particulier, le culte de la minceur et l'insatisfaction corporelle qui en résulte pourrait expliquer à hauteur de 60 % le lien observé entre la corpulence et la dépression (341). De plus, l'obésité à un âge précoce pourrait être

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

associé, à certaines caractéristiques à l'âge adulte, favorisant le risque de dépression et de sa récurrence, tels qu'un niveau d'étude et un statut socio-économique plus faible, des relations maritales plus instables (261, 342).

Des facteurs de risques communs pourraient, d'autre part, expliquer l'association entre la corpulence à un âge précoce et les troubles dépressifs. Des facteurs environnementaux tels qu'un faible niveau d'activité physique ou un régime alimentaire de mauvaise qualité pourraient être associés, à la fois à une forte corpulence au cours de la vie, mais aussi à la dépression (329, 343). Certains gènes candidats de l'obésité ont d'ailleurs été associés aux préférences alimentaires, notamment pour des aliments sucrés et gras dont la consommation pourrait elle-même favoriser le risque de dépression (328, 329). L'influence des facteurs génétiques sur la prise de poids apparaissait justement plus importante au cours de l'enfance, jusqu'à l'âge de 11 ans (344), notamment chez les enfants ayant un régime alimentaire riche en graisses (345). Cette influence semblait ensuite diminuer avec l'avancée dans l'âge (344). Concernant les mécanismes biologiques, il a été montré qu'une augmentation de la corpulence au cours de l'adolescence était associée à l'insulino-résistance (346), elle-même facteur de risque de dépression (347). Enfin, l'exposition au stress ou à des apports nutritionnels inadéquat au cours des premières années de vie pourrait affecter le métabolisme du cortisol, impliqué dans la dépression et dans la corpulence de l'enfant (348).

4.2 Forces et limites de l'étude

Les forces de notre étude sont identiques à celles énoncées précédemment et incluent un large échantillon d'étude, l'utilisation d'une échelle validée pour le recueil de la symptomatologie dépressive et la possibilité de dissocier les cas de SDS selon la présence ou non d'antécédents de troubles psychologiques.

L'une des principales limites réside cependant en ce que nous aurions aimé pouvoir ajuster nos analyses sur les conditions socio-économiques des parents, les antécédents familiaux de dépression, ou les événements stressants dans l'enfance, l'ensemble de ces facteurs étant fortement associé au risque de dépression et de surpoids.

Une étude de validation dans la cohorte E3N (273) a permis de montrer que les femmes ayant un IMC faible avaient plus tendance à surestimer leur corpulence sur l'échelle des silhouettes de Sørensen, tandis que les femmes ayant un IMC normal et les femmes en surpoids ou obèses avaient plus de chances de sous-estimer leur corpulence. De telles erreurs de classification auraient cependant eu pour conséquence de faire tendre nos associations vers le non significativité (OR=1).

PARTIE 5 : Corpulence au cours de la vie et dépression

Nous ne pouvons exclure dans notre étude l'existence d'un biais de mémoire différentiel. Etant donné que les silhouettes étaient auto-déclarées, elles traduisent en grande partie la perception que les femmes avaient de leur corps aux différents âges. Ainsi les femmes dépressives, ou ayant déjà connu un épisode dépressif au moment du remplissage du premier questionnaire avaient sans doute plus de chance de déclarer une silhouette désavantageuse.

Comme l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse, les résultats de notre étude doivent être interprétés avec prudence et ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population. Dans le cadre de la présente étude en particulier, la majeure partie des femmes incluses étaient adolescentes dans les années 1940-1950 et ont connu des conditions économiques et sanitaires différentes des générations actuelles. Les enfants nés au cours des dernières années ont sans doute bénéficié de meilleurs soins prénataux et post-nataux et ont été exposés à une offre alimentaire beaucoup plus riche ce qui pourrait modifier les associations que nous avons mises en évidence entre la corpulence aux âges précoces et le risque de SDS.

Notre étude a permis de distinguer l'association de la corpulence à différents âges avec le SDS isolés ou récurrents. Pour la première fois, l'association entre les SDS et la trajectoire de corpulence a été étudiée. Nos résultats suggèrent que la corpulence à la naissance, dans l'enfance ou l'adolescence pourrait avoir des effets à long terme sur la santé mentale.

Si ces observations sont retrouvées dans de futures études prospectives, cela pourrait appuyer la nécessité d'une meilleure prévention de l'obésité, notamment chez l'enfant et l'adolescent afin de prévenir la survenue ou la récurrence des symptômes dépressifs chez l'adulte.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était de rechercher les associations entre les facteurs hormonaux (endogènes et des THM), les facteurs anthropométriques, et le risque de symptômes dépressifs sévères chez la femme en post-ménopause. Facteurs hormonaux et anthropométriques sont en effet intimement liés puisque les facteurs reproductifs, la ménopause et la prise de THM ont une influence sur les facteurs anthropométriques et à l'inverse les facteurs anthropométriques peuvent influencer les concentrations hormonales, notamment parce que l'estrogène peut être produit dans le tissu adipeux.

L'étude E3N nous a permis d'étudier l'ensemble de ces relations avec une puissance statistique satisfaisante, étant donné le nombre élevé de participantes. La diversité des données recueillies (concernant la vie hormonale, l'utilisation des THM, le mode de vie ou encore l'état de santé) ainsi que la mise à jour régulière de ces informations nous a donné l'opportunité d'explorer le rôle de différentes caractéristiques hormonales et anthropométriques, en tenant compte de nombreux facteurs de confusion potentiels (sociodémographiques, cliniques ou médicaux). La prévalence d'utilisation des THM était élevée au sein de notre population d'étude et les détails recueillis sur leur utilisation tout au long du suivi de la cohorte nous ont permis de décrire avec précision l'association entre l'utilisation des THM et le risque de symptômes dépressifs sévères (SDS). Le recueil de caractéristiques anthropométrique dans l'enfance et dans les premières années de l'âge adulte, rarement disponible dans d'autres études, nous a d'autre part permis d'explorer l'association encore peu décrite entre la corpulence à un âge précoce et le risque de SDS à long terme.

D'autre part, les différentes informations concernant la santé mentale des participantes nous ont permis de détailler ces associations de manière particulièrement originale, selon que les femmes avaient déjà déclaré ou non des troubles dépressifs.

Nos résultats doivent cependant être interprétés avec précaution, notamment lorsqu'il s'agit de les comparer à ceux d'autres études. Comme nous l'avons précédemment souligné, notre population est constituée de femmes post-ménopausées dont les caractéristiques sont particulières : en effet, les femmes participantes à l'étude E3N, comparées aux femmes de même âge en population générale et *a fortiori* les femmes incluses dans nos analyses, comparées aux femmes exclues, ont un niveau d'éducation supérieur, apparaissent avoir un mode de vie plus sain et avoir moins d'antécédents médicaux. Elles sont ainsi sans doute moins susceptibles de présenter des SDS au huitième questionnaire. Les associations

observées dans notre étude peuvent ainsi être différentes dans des populations plus jeunes, moins éduquées et moins bien suivies médicalement.

1 Principaux résultats

Dans un premier temps, nous avons pu observer que certains facteurs reproductifs endogènes étaient associés au risque de SDS. C'était le cas de la parité, dans le sens d'une diminution de risque, et de l'irrégularité des cycles menstruels au cours de la vie reproductive ou des symptômes de la ménopause, dans le sens d'une augmentation de risque. L'association de certains facteurs avec le risque de SDS différait selon le moment d'apparition du premier épisode : un âge précoce à la première grossesse menée à terme n'était associée qu'à l'augmentation du risque de SDS récurrents, une ménopause artificielle augmentait le risque de SDS récurrents dont le premier épisode survenait avant la ménopause et l'augmentation de l'âge à la ménopause n'était associée qu'à une diminution du risque de SDS isolés ou du risque de SDS récurrents dont le premier épisode survenait en post-ménopause.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux associations entre différentes caractéristiques d'utilisation de THM (voie d'administration, type de combinaison estro-progestative) et le risque de SDS. Comparées aux non-utilisatrices, les utilisatrices en cours ou ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans n'étaient pas à risque de SDS isolés ou de SDS récurrents dont le premier épisode survenait avant la ménopause, mais avaient un risque augmenté de SDS récurrent dont le premier épisode survenait après la ménopause. L'arrêt des THM depuis plus de 3 ans était associé à une augmentation du risque de SDS quelle que soit leur histoire psychologique. Cependant, chez les utilisatrices en cours ou ayant arrêté leur traitement depuis moins de 3 ans, le risque de SDS avec un premier épisode avant la ménopause diminuait en fonction de la durée d'utilisation des THM. Chez les femmes en cours d'utilisation, l'augmentation de risque de SDS isolés était significativement moins importante lorsque les estrogènes (avec ou sans progestatif) étaient administrés par voie orale en comparaison de la voie transdermique. Enfin, l'utilisation de traitements à base d'estrogènes seuls était plus fortement associée au risque de SDS récurrents survenant en post-ménopause, comparés aux traitements combinés. L'incohérence de nos résultats avec ceux de la littérature nous a conduits à considérer l'hypothèse d'un biais de prescription de THM chez les femmes dépressives.

Dans un troisième temps, nous avons apporté de nouveaux résultats au débat portant sur le lien entre les mesures anthropométriques et le risque de SDS. Nous avons en effet mis en évidence que la maigreur (caractérisée par un faible poids ou un faible IMC), de même qu'un tour de taille et un rapport tour de taille/tour de hanches élevé étaient associés à une augmentation de risque, quelle que soit l'histoire psychologique des femmes. L'association entre IMC élevé et SDS, retrouvée dans la majorité des précédentes études, n'était quant à elle observée que chez les femmes ayant des SDS récurrents.

Enfin, tandis que le risque de SDS isolés était plus élevé chez les femmes ayant un poids de naissance élevé et une forte corpulence de l'enfance à l'âge adulte, le risque de SDS récurrents était supérieur chez les femmes de faible poids à la naissance ou ayant une corpulence faible ou élevée à 35-40 ans seulement. De plus, nous avons montré qu'une trajectoire correspondant à une forte augmentation de la corpulence au moment de la puberté était associée au risque de SDS isolés.

2 Perspectives de recherches

Dans ce travail, nous avons mis en évidence la grande complexité des associations entre les facteurs hormonaux ou anthropométriques et le risque de dépression chez la femme post-ménopausée. Jusqu'à présent, la majorité des études considérait la dépression comme une entité unique sans prendre en compte l'histoire psychologique des individus avant leur entrée dans l'étude. Il ressort de ce travail que les associations observées varient selon la présence et la période de survenue d'un premier trouble, suggérant ainsi de nouvelles hypothèses de recherches. Une définition plus fine des symptômes dépressifs selon qu'il s'agit d'épisodes isolés, récurrents ou chroniques ou selon la période de survenue des troubles permettrait ainsi de mieux identifier les facteurs de risque communs ou propres à chacun. Elle permettrait entre autre de mieux comprendre les discordances observées entre les études épidémiologiques, d'identifier avec plus de précision les mécanismes biologiques sous-jacents et peut-être d'orienter la prise en charge de manière plus efficace.

Du fait du *design* transversal de nos études, nous ne pouvons nous assurer de l'antériorité des expositions vis-à-vis des événements étudiés, argument pourtant nécessaire à l'établissement de la causalité. De nouvelles études épidémiologiques longitudinales ou des essais randomisés (idéalement) sont pour cela nécessaires. De plus, la réalisation d'études sur

CONCLUSION GENERALE

les mécanismes en jeu dans ces associations permettrait de mieux comprendre le lien entre les facteurs reproductifs, la prise de THM ou la répartition de la masse grasse et le risque de dépression. Du fait de leur complémentarité, la multiplication des études épidémiologiques et expérimentales devrait permettre de disposer d'un faisceau de preuve suffisamment solide, encourageant la formulation de recommandations.

Au terme de notre travail, nous pouvons formuler quelques suggestions concernant les études à mener dans l'avenir :

- Dans notre étude, nous avons utilisé la CES-D afin de définir les SDS, puis les diagnostics auto-rapportés de troubles psychologiques traités afin de définir la dépression isolée et récurrente. Il est possible que l'on manque ainsi les épisodes dépressifs de faible ampleur n'ayant pas nécessité traitement et que l'on sous-estime donc les SDS récurrents. Afin de travailler sur une même variable au cours du temps, fin 2011, l'échelle CES-D a de nouveau été incorporée dans le dixième questionnaire envoyé aux femmes E3N. Cette réévaluation des symptômes dépressifs pourrait être utilisée pour de futures études prospectives. Cependant, la CES-D n'est sans doute pas l'outil le mieux adapté pour faire la distinction entre les épisodes isolés et récurrents puisque celle-ci évalue la symptomatologie dépressive sur une période courte. De même, les données de consommation de soins ne permettraient pas un recueil exhaustif des cas. Afin de mieux apprécier les épisodes dépressifs dans les études de cohorte, de nouveaux modes de recueil via de brefs questionnaires en ligne ou sur smartphones (par exemple toutes les deux semaines), pourraient permettre aux individus de renseigner directement leur humeur et de mieux suivre l'évolution de celle-ci au cours du temps.
- Nombre de nos interprétations font intervenir des hypothèses hormonales, l'axe du stress ou le mécanisme de l'inflammation. Cependant, le lien entre les facteurs reproductifs ou anthropométriques précoces et les données biologiques en post-ménopause (taux hormonaux, en glucocorticoïdes ou en différents marqueurs de l'inflammation) reste mal connu. Afin d'appuyer ces hypothèses, de nouvelles études s'intéressant au lien entre anthropométrie et dépression, et intégrant des données biologiques, pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes en jeu.
- Très peu d'études ont jusqu'ici étudié le lien entre l'anthropométrie dans l'enfance et le risque de dépression. La plupart d'entre elles disposaient, comme la nôtre, de données rétrospectives, dont le recueil est sujet au biais de mémoire, et donc peu

fiables. Il serait donc particulièrement intéressant d'obtenir des résultats dans une cohorte de naissance disposant de données anthropométriques de la naissance à l'âge adulte. De plus, les modes de vie ayant beaucoup évolué au cours des 50 dernières années, il est aujourd'hui important de disposer de données sur des cohortes plus récentes.

- Etant données les associations observées entre les mesures anthropométriques et le risque de SDS, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier le rôle des facteurs nutritionnels, en particulier celui de l'alimentation et de l'activité physique et de savoir si ces facteurs ont un rôle direct ou indirect (via l'anthropométrie ou les pathologies chroniques) sur le risque de dépression.

3 Impact en termes de santé publique

La dépression est le trouble mental le plus fréquent, notamment chez la femme. En post-ménopause, la dépression pourrait être plus difficile à traiter et a des effets particulièrement délétères sur la qualité de vie et l'état de santé des femmes en raison de son importante comorbidité. Le nombre de femmes post-ménopausées étant appelé à augmenter, notamment dans les pays occidentaux du fait du vieillissement de la population, identifier des facteurs associés à la dépression, spécifiquement en post-ménopause, est ainsi d'une importance majeure dans le champ de la santé publique.

Nos résultats suggèrent que certains facteurs reproductifs précoces (tels que les irrégularités du cycle menstruel ou un âge précoce à la première grossesse) sont associés à un risque plus élevé de symptômes dépressifs en post-ménopause. En accord avec la littérature, les femmes ménopausées précocement et présentant des troubles de la ménopause pourraient être particulièrement à risque de dépression en post-ménopause. Un meilleur suivi médical et notamment psychologique pourrait donc bénéficier à ces femmes afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de la dépression. Dès lors, l'utilisation d'un THM pourrait-elle être bénéfique ?

Les résultats de l'essai randomisé WHI et des études observationnelles prospectives ont remis en cause les bénéfices des THM vis-à-vis du risque de maladies cardio-vasculaire et du risque de cancer du sein. Actuellement, les THM ne sont indiqués que pour les troubles du climatère et pour une durée la plus courte possible. Nos résultats suggèrent cependant que les utilisatrices en cours ou celles ayant arrêté leur traitement au cours des trois dernières années

CONCLUSION GENERALE

avaient un risque de trouble dépressif récurrent moins marqué lorsque le premier épisode était survenu avant la ménopause que lorsque le premier épisode était survenu après la ménopause. L'utilisation de THM pourrait ainsi être plus efficace chez les femmes ayant déjà un terrain dépressif. Si ces résultats étaient confirmés par ceux d'autres études, ils pourraient amener à reconsidérer le bénéfice de ces traitements, en particulier chez les femmes dépressives, afin de prévenir la chronicisation ou la récurrence de la dépression. En revanche, étant donné la rareté des études ayant montré une diminution de risque associée à l'utilisation en cours d'un traitement administré par voie orale, et compte-tenu des risques de maladies cardio-vasculaires associés à cette voie d'administration, nous ne pouvons, en l'état actuelle des connaissances, suggérer de nouvelles recommandations.

L'obésité chez l'adulte et chez l'enfant est, tout comme la dépression, une priorité de santé publique. Dans notre travail, nous avons montré que le risque de SDS récurrents augmentait significativement à partir d'un IMC dépassant $22,5 \text{ kg/m}^2$ soit inférieur au seuil du surpoids selon l'OMS. Ainsi, le maintien d'un faible IMC (en accord avec les recommandations de l'OMS d'avoir un IMC en dessous de 25 kg/m^2) serait bénéfique en termes de prévention de la dépression chronique ou récurrente. L'augmentation du tour de taille était d'autre part associée à l'augmentation du risque de trouble dépressif, notamment pour un tour de taille supérieur ou égal à 86 cm. Notons que de telles associations étaient également retrouvées pour le diabète de type 2 ou les maladies cardio-vasculaires (pathologies elles-mêmes associées à la dépression). En ce sens, la recommandation de la Fédération International du Diabète (FID) de maintenir un tour de taille inférieur à 80 cm chez la femme, permettrait une réduction des cas de dépression. A l'inverse, cependant, la maigreur était associée à une augmentation de trouble dépressif de manière générale. Cette association, rarement mise en évidence ou surtout au sein de populations âgées, ne peut actuellement conduire à des recommandations mais demande à être confirmée par de nouvelles études.

Enfin, nous avons observé une association entre l'obésité au cours de l'enfance et de l'adolescence et le risque de nouvel épisode dépressif. Cela vient renforcer les conclusions des études précédentes qui identifient ce groupe d'individus comme un public particulièrement vulnérable aux troubles mentaux, et incite à renforcer les mesures visant à réduire le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent.

ANNEXE A : Echelle CES-D

L. Sentiments - Comportements

Au cours de la semaine écoulée, (à chaque ligne, cochez une case)	Jamais, très rarement (moins d'1 jour)	Occasion- nellement (1 à 2 jours)	Assez souvent (3 à 4 jours)	Fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours)
J'ai été contrariée par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis sentie très déprimée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai été confiante dans l'avenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis sentie craintive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon sommeil n'a pas été bon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai été heureuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai parlé moins que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis sentie seule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les autres ont été hostiles envers moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai profité de la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis sentie triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai manqué d'entrain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE B

Association entre le délai d'initiation des THM et le SDS selon le moment de survenue du premier trouble psychologique, Etude E3N, 2005.

Délai d'initiation depuis la ménopause (années)	Trouble isolé (n=2738)			SDS récurrents Premier épisode avant la ménopause (n=1936)				SDS récurrents Premier épisode après la ménopause (n=1606)			
	Cas	OR ^a	IC 95%	Cas	OR ^a	IC 95%	Cas	OR ^a	IC 95%		
≤ 0.5	786	1.04	0.93 - 1.16	672	1.16	1.03 - 1.31	455	1.31	1.13 - 1.53		
]0.5-2]	514	1.05	0.93 - 1.18	359	1.02	0.89 - 1.18	302	1.30	1.10 - 1.54		
]2-5]	308	1.12	0.97 - 1.30	202	1.27	1.06 - 1.51	230	1.57	1.31 - 1.88		
>5	242	1.01	0.87 - 1.19	99	1.21	0.95 - 1.53	209	1.43	1.19 - 1.72		
<i>p d'homogénéité</i>			0.670			0.099			0.141		

Abréviations: SDS, symptômes dépressifs sévères; THM, traitement hormonal de la ménopause; OR, Odds-ratio.

Délai d'initiation inconnu pour 70 cas de SDS sans antécédent, 25 cas de SDS avec antécédent en préménopause and 48 cas de SDS avec antécédent en post-ménopause;

^a Ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la pénibilité au travail, l'indice de masse corporelle, le niveau d'activité physique récréationnel, la consommation d'alcool, le statut tabagique, la durée de sommeil, les antécédents de cancer, de diabète de type 2 ou de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et angine de poitrine), la durée des cycles menstruels, l'hystérectomie, le nombre de grossesses menées à terme, l'utilisation de contraceptifs oraux, le nombre d'années depuis la ménopause, type de ménopause et les symptômes de la ménopause.

^b THM contenant du promestriene, de l'estriol ou un androgène; les THM administrés par voie vaginale, nasale ou intramusculaire; ceux dont le progestatif est administré par voie transdermique; ou les THM de formulation non spécifiée

ANNEXE C

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
 Vol. 20, No. 11, pp. 000-000
 DOI: 10.1097/gme.000000000000098
 © 2013 by The North American Menopause Society

Lifetime endogenous reproductive factors and severe depressive symptoms in postmenopausal women: findings from the E3N cohort

Florence Perquier, MSc,^{1,2,3} Joanne Ryan, PhD,^{4,5} Marie-Laure Ancelin, PhD,⁴ Sylvie Mesrine, MD,^{1,2,3} and Françoise Clavel-Chapelon, PhD^{1,2,3}

Abstract

Objective: This study aims to identify reproductive factors associated with severe depressive symptoms (SDS) in postmenopausal women and to determine whether a past psychological disorder (PPD) and the timing of first-onset PPD in relation to menopause modify associations.

Methods: Lifetime reproductive characteristics and PPD were obtained from 51,088 postmenopausal women of the E3N cohort study. The Center for Epidemiologic Studies—Depression Scale (CES-D) was used to assess SDS. Multivariate logistic regression models were performed to estimate the risk of SDS overall and according to the presence and timing of first-onset PPD (before the final menstrual period, in early postmenopause, or in late postmenopause).

Results: Women with irregular cycles were at increased risk for SDS (odds ratio [OR], 1.35; 95% CI, 1.19-1.53), except when PPD occurred in early postmenopause (OR, 1.08; 95% CI, 0.74-1.57). Parity was inversely associated with the risk of SDS ($P < 0.001$), whereas decreasing age at first full-term pregnancy increased the risk of SDS with PPD ($P < 0.001$) and increasing age at last full-term pregnancy increased the risk of SDS without PPD ($P = 0.012$). Age at final menstrual period (per 2-y increment) was associated with a decreased risk of SDS with postmenopausal (especially late postmenopausal) PPD (OR, 0.82; 95% CI, 0.80-0.85) but with an increased risk of SDS when PPD occurred before the final menstrual period (OR, 1.15; 95% CI, 1.12-1.19). Artificial menopause increased the risk of SDS with PPD before the final menstrual period (OR, 1.40; 95% CI, 1.18-1.66), whereas menopausal symptoms were associated with SDS across all categories.

Conclusions: Associations between endogenous reproductive factors and SDS may vary according to the presence of PPD and the timing of first-onset PPD. Further studies are warranted.

Key Words: Endogenous reproductive factors – Women – Postmenopause – Depressive symptoms – Hormones.

The lifetime prevalence of the most severe form of depression, known as major depressive disorder, is around 15% in high-income countries and may be particularly high in France, reaching around 21%.¹ Depression is associated with decrements in health and has recently been identified as the second cause of the number of years lived with

disability worldwide.^{2,3} Furthermore, individuals with depression have higher all-cause mortality.⁴

Although boys and girls have similar prevalence of depression until they reach puberty, women are roughly twice as likely as men to report depressive disorders across the reproductive lifetime.⁵ In addition to genetic and psychosocial risk factors, the reason for this disparity may also be the independent influence of gonadal steroids, as supported by clinical and epidemiologic data.^{6,7} Activated by estrogen and progesterone, specific receptors expressed in the brain are known to influence neurotransmitter availability and neuronal plasticity, as well as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress, which can be associated with mood disorder.⁸ A role for gonadal steroids in depression has also been supported by studies that have focused on women across the menopausal transition. In a subset of women at least, transition to menopause seems to be a point of increased vulnerability to depressed mood,⁹⁻¹¹ which could be partly explained by related hormone fluctuations.^{11,12}

However, less is known about the association of reproductive events—as markers of hormonal exposure—with depression in postmenopausal women. To date, only two cross-sectional studies have examined the association between reproductive

Received June 24, 2013; revised and accepted August 15, 2013.

From the ¹U1018, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Center for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif Cedex, France; ²U1018, Université Paris-Sud, Villejuif Cedex, France; ³Gustave Roussy, Villejuif Cedex, France; ⁴U1061, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Montpellier, Montpellier, France; and ⁵Cancer and Disease Epigenetics, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Australia.

Funding/support: The E3N study was supported by the Ligue nationale contre le cancer, the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Gustave Roussy, and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. F.P. was financially supported by a doctoral grant from the French Research Ministry.

Financial disclosure/conflicts of interest: None reported.

Address correspondence to: Françoise Clavel-Chapelon, PhD, U1018, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Center for Research in Epidemiology and Population Health, Team 9, Nutrition, Hormones, and Women's Health, Institut Gustave Roussy, 114, rue Edouard Vaillant, Villejuif Cedex 94805, France. E-mail: francoise.clavel@gustaveroussy.fr

factors and postmenopausal depression. They suggested a positive association of depression with cycle irregularity in the premenopausal period, nulliparity, or artificial menopause, and a negative association with age at final menstrual period (FMP), especially in women with low educational level.^{13,14} However, these studies, although adjusting for past depressive episodes, did not separate cases according to their history of mood disorders and the timing of the first episode. This is an important point to consider given that biological mechanisms may differ according to whether the postmenopausal depression is a first onset and, if not, whether the onset of depressive episodes occurred before the FMP, in early postmenopause (a period characterized by hormonal instability) or in late postmenopause (a period defined by low and stable steroid levels).¹⁵ A better understanding of these mechanisms in postmenopausal depression could help to further elucidate the role of lifelong exposure to gonadal steroids in later life depression and the reason why postmenopausal women have been shown to have a poorer response to antidepressant therapy compared with premenopausal women.^{16,17}

We used data from the E3N French cohort to examine the association between lifetime reproductive factors and depressive symptoms according to past psychological disorders (PPDs) and the timing of the first psychological episode. This large sample of postmenopausal women allowed us to take into account multiple sociodemographic, lifestyle, and physical health confounding factors associated with depressive symptoms.

METHODS

The E3N cohort

E3N is a large prospective cohort consisting of 98,995 French women born between 1925 and 1950 and insured by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, a national health insurance plan primarily covering teachers.¹⁸ After filling in the first questionnaire in 1990, volunteer participants completed self-administered questionnaires every 2 to 3 years and provided data on hormonal and lifestyle factors and the occurrence of menopause or medical events. The study was approved by the French National Commission for Data Protection and Privacy.

Severe depressive symptoms

Depressive symptoms were assessed in the 2005 questionnaire using the French version of the Center for Epidemiologic Studies—Depression Scale (CES-D).¹⁹ This 20-item scale addressed depressive symptoms experienced within the past week, including depressed affect, psychomotor and somatic symptoms, lack of well-being, and interpersonal difficulties.²⁰ The frequency of occurrence of each item is scored from 0 (rarely) to 3 (most or all of the time), with an overall CES-D score ranging from 0 to 60 (higher scores indicate more depressive symptoms). After a validation study of the CES-D Scale on French women,¹⁹ a cutoff value of 23 or higher was considered to define severe depressive symptoms (SDS). In addition, data on antidepressant reimbursements obtained

through the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale health insurance files were also used to define current antidepressant users as those taking treatment within the 3 months preceding the 2005 questionnaire or at the time of the 2005 questionnaire.

Endogenous reproductive factors

Endogenous reproductive factors of interest included age at menarche, menstrual cycle length, infertility history, number and age at first and last full-term pregnancy (FTP), menopausal symptoms, age at FMP, and type of menopause.

Menstrual cycle length before the menopausal transition and in the absence of oral contraceptive use was recorded for all women in 1990. Age at menarche and age at each FTP were assessed in the two first questionnaires in 1990 and 1992, and women who reported infertility and/or being treated for infertility in these questionnaires were defined as having an infertility history.

Women responded to a questionnaire regarding their menopause status and age at FMP upon study recruitment in 1990, and retrospective information about combined hormone therapy (HT) use was first obtained in 1992. These informations were updated at each follow-up questionnaire. Women were considered postmenopausal if they had had 12 consecutive months without menstrual periods (except for those reporting hysterectomy), had had bilateral oophorectomy, were using HT, or reported that they were postmenopausal. Age at FMP was defined as self-reported age at FMP (if it occurred before HT use and was not attributable to hysterectomy), age at bilateral oophorectomy, or age at start of HT, if no other information was available. Artificial menopause was defined as the definitive cessation of menstruation after bilateral oophorectomy or radiation or chemotherapy.

In 1992, information on menopausal symptoms was extracted from the question "Are you experiencing (or have you ever experienced) menopausal symptoms (hot flushes, etc)?"

In 2005, women were asked if they still had menopausal symptoms at the time of questionnaire completion. Menopausal symptoms were classified as never or ever (if so, current or only past symptoms).

Past psychological disorders

In 1992, participants were retrospectively asked "Have you ever been diagnosed with depression or psychological disorders requiring treatment?" and, if so, to indicate the date of diagnosis. This information was updated in each follow-up questionnaire until 2005. If women reported having had such a diagnosis at least once, they were considered as having a history of PPD, and the date at first diagnosis was retained.

In keeping with established criteria,²¹ we classified PPD as occurring in early postmenopause if it was first diagnosed within the first 5 years after FMP, and we classified PPD as occurring in late postmenopause if it was first diagnosed beyond 5 years after FMP. Because the duration of the menopausal transition is highly variable and because we did not record endocrine levels or changes in the duration or amount of menstrual

REPRODUCTIVE FACTORS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

flow at first-onset PPD, we could not specifically differentiate PPD which occurred during the menopausal transition.

Women with current SDS were thus classified into four subgroups: no PPD, first-onset PPD from childhood to FMP, first-onset PPD in early postmenopause, and first-onset PPD in late postmenopause.

Population for analysis

Among 98,995 participants in the E3N cohort, 70,142 postmenopausal women returned the 2005 questionnaire. We excluded those whose age at FMP was not available ($n = 4,709$); those with missing data for age at menarche, cycle length, and number of FTP ($n = 2,080$); those who did not complete the CES-D Scale at all ($n = 1,868$); those whose depressive status was not definable owing to missing data in CES-D items ($n = 8,724$); and those whose date of first-onset PPD was unknown ($n = 1,673$). The 51,088 women included in the study, compared with those excluded, were significantly younger, more highly educated, more likely to be with a partner, and more likely to be ever smokers, pill users, or HT users, but were healthier (less likely to be overweight or obese, less likely to be alcohol consumers or antidepressant users, and less likely to have a history of cancer, vascular diseases, diabetes, or PPD). Furthermore, they were less likely to have had irregular menstrual cycles, to have experienced artificial menopause, and to have a later age at FMP.

Statistical analysis

Odds ratios (ORs) and 95% CIs were estimated using multiaadjusted regression models, considering women without SDS and without PPD as noncases. In sensitivity analyses, we also considered as noncases all women without SDS in the 2005 questionnaire.

A multiaadjusted logistic regression model was first performed to assess the association between reproductive factors and current SDS. To assess the influence of PPD, we examined associations between reproductive factors and SDS according to the history of PPD (yes, no), using a multinomial logistic regression model. Finally, associations between reproductive events and SDS with PPD were examined according to the timing of first-onset PPD (before FMP, in early postmenopause, or in late postmenopause) in separate logistic models. We assessed the risk of having SDS with first-onset PPD in late postmenopause (>5 y after FMP) in the restricted population of women who experienced FMP more than 5 years before the 2005 questionnaire.

Age at menarche (<12 , $12-13$, ≥ 14 y), cycle length (≤ 24 , $25-31$, ≥ 32 d, or irregular), infertility (yes, no), number of FTP (0, 1, 2, ≥ 3), age at FMP (presented for 2-y increment, given a significant linear trend of age at FMP and SDS), and type and symptoms of menopause (as defined above) were included in the same model and adjusted for each other, together with other confounding factors. For parous women, age at first FTP (≤ 22 , $23-24$, $25-27$, > 27 y) and age at last FTP (≤ 26 , $27-29$, $30-32$, > 32 y) were added alternatively in this model. Analyses were adjusted for educational level (≤ 12 , $13-14$, ≥ 15 y of education) and perceived psychological difficulties at

work (yes, no) retrospectively assessed in 1990; age, marital status (married or with a partner, single, divorced or separated, widowed), nonoccupational physical activity (metabolic equivalent task-hour/week [MET-h/wk], continuous), body mass index (≤ 19.9 , $20-24.9$, $25-29.9$, ≥ 30 kg/m²), alcohol intake (nonconsumers, ≤ 10 , $11-20$, ≥ 21 g/d), tobacco use (nonsmoker, past smoker, current smoker), sleep duration (≤ 6 , > 6 h per night), history of vascular diseases (including stroke, myocardial infarction, or angina pectoris), diabetes mellitus or cancer (yes, no), lifetime use of oral combined contraceptives (yes, no), and use of HT (never, past, current), all considered in 2005. If data were missing for more than 5% of a covariate (eg, psychological difficulties at work), we added a "missing value" category. If not, imputation to the median (for continuous variables) or mode (for discrete variables) was performed for participants with complete data.²² Current professional activity (yes, no) had no independent effect on depressive status and was not retained as a confounder.

To identify linear trends across categories, we assigned median values to each category for continuous variables. As suggested by previous studies, interactions between age at FMP and educational level¹³ were tested. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed to assess the fit of each final model.²³

Because antidepressant delivery may modify the CES-D score, we also performed a sensitivity analysis defining severely depressed women as women with SDS at the CES-D Scale and/or antidepressant delivery within the 3 months before the completion of the 2005 questionnaire.

Statistical analysis was performed by using SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) with a significance level of $P < 0.05$. All tests were two sided.

RESULTS

Participants had a mean (SD) age of 63.8 (6.1) years, more than 90% had 13 years or more of education, and nearly three quarters of participants were in a relationship at questionnaire completion. The prevalence of current SDS was 11.6%. The characteristics of women with and without SDS are presented in Table 1. Compared with participants without SDS, women with SDS were more likely to be less educated, to be without a partner, to have reported psychological difficulties at work, to have a body mass index lower than 20 kg/m², or to be overweight, obese, and less physically active. They reported lower alcohol consumption, were more often past or current smokers, and had shorter sleep duration. They were also more likely to report a history of cancer, diabetes mellitus, or vascular disease, and less likely to have ever used oral contraceptives or to be current HT users.

PPD was reported by more than half of the women with SDS versus 23.1% of women without SDS. Among women with PPD, the first episode occurred predominantly before FMP (55.4% and 59.3% in women with and without current SDS, respectively). Women with SDS were more likely to be current antidepressant users than women without SDS (25.0% vs 6.4%).

PERQUIER ET AL

TABLE 1. Characteristics of study participants according to SDS (CES-D ≥ 23), E3N French cohort, 2005 (n = 51,088)

Characteristics	Cases (n = 5,939)	Noncases (n = 45,149)
Sociodemographic characteristics		
Age, mean (SD), y	63.8 (6.2)	63.8 (6.1)
Educational level, y		
≤ 12	743 (12.5)	4,063 (9.0)
13-14	3,320 (55.9)	23,971 (53.1)
≥ 15	1,876 (31.6)	17,115 (37.9)
Marital status		
Married or with a partner	3,727 (62.8)	33,352 (73.9)
Single	387 (6.5)	2,637 (5.8)
Divorced or separated	839 (14.1)	4,056 (9.0)
Widowed	986 (16.6)	5,104 (11.3)
Psychological difficulties at work		
No	651 (10.9)	7,726 (17.1)
Yes	4,916 (82.8)	34,762 (77.0)
Missing	372 (6.3)	2,661 (5.9)
Lifestyle characteristics		
BMI, kg/m ²		
≤ 19.9	885 (14.9)	5,711 (12.6)
20.0-24.9	3,086 (52.0)	26,107 (57.8)
25.0-29.9	1,432 (24.1)	10,553 (23.4)
≥ 30.0	536 (9.0)	2,778 (6.2)
Nonoccupational physical activity, mean (SD), MET-h/wk	55.8 (50.7)	62.2 (50.4)
Alcohol intake, g/d		
Nonconsumers	869 (14.6)	4,633 (10.3)
≤ 10	2,608 (43.9)	19,804 (43.9)
11-20	1,065 (18.0)	9,643 (21.3)
≥ 21	1,397 (23.5)	11,069 (24.5)
Smoking status		
Nonsmoker	2,930 (49.3)	23,896 (52.9)
Past smoker	2,474 (41.7)	18,189 (40.3)
Current smoker	535 (9.0)	3,064 (6.8)
Sleep duration ≤ 6 h	1,472 (24.8)	6,035 (13.4)
Medical history		
History of cancer	860 (14.5)	5,927 (13.1)
History of type 2 diabetes	347 (5.8)	1,825 (4.0)
History of vascular disease ^a	322 (5.4)	1,503 (3.3)
Ever use of oral contraceptives	3,737 (62.9)	29,045 (64.3)
Use of HT		
Never	1,637 (27.6)	12,639 (28.0)
Past	3,016 (50.8)	21,867 (48.4)
Current	1,286 (21.6)	10,643 (23.6)
Past psychological disorder		
Never	2,589 (43.6)	34,730 (76.9)
Ever, from childhood to FMP	1,856 (31.2)	6,176 (13.7)
Ever, in the first 5 y postmenopause	659 (11.1)	2,080 (4.6)
Ever, after 5 y postmenopause	835 (14.1)	2,163 (4.8)
Current antidepressant use	1,484 (25.0)	2,898 (6.4)

Data are presented as n (%), unless stated otherwise.

SDS, severe depressive symptoms; CES-D, Center for Epidemiologic Studies—Depression Scale; BMI, body mass index; MET-h/wk, metabolic equivalent task-hour/week; HT, hormone therapy; FMP, final menstrual period.

^aHistory of stroke, myocardial infarction, or angina pectoris.

Association of endogenous reproductive factors with SDS

Associations of endogenous reproductive factors with the risk of SDS were very similar regardless of whether the reference group was all women without SDS or women without SDS and without PPD. Findings that used as reference those women without SDS and without PPD are presented in Table 2 and will therefore be referred to below.

Compared with women with normal menstrual cycles (25-31 d), women with longer menstrual cycles (≥ 32 d) and irregular menstrual cycles were more likely to have SDS (OR, 1.15; 95% CI, 1.04-1.28; and OR, 1.35; 95% CI, 1.19-1.53, respectively). The association of infertility history with SDS was not signifi-

cant, and no increased risk was shown for nulliparous women as compared with uniparous women. The risk of SDS decreased, however, with increasing number of FTP ($P_{\text{trend}} < 0.001$). In parous women, those aged 22 years or younger at first FTP were at higher risk for SDS (OR, 1.14; 95% CI, 1.05-1.24) as compared with women aged between 23 and 24 years at first FTP.

We found that increasing age at FMP was associated with decreasing SDS risk (OR_{2-y increment}, 0.98; 95% CI, 0.97-1.00). Compared with women who experienced natural menopause, artificial menopause was associated with SDS (OR, 1.15; 95% CI, 1.04-1.27). Experience of menopausal symptoms

REPRODUCTIVE FACTORS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

TABLE 2. Multivariate OR and 95% CI for SDS according to endogenous reproductive factors, E3N French cohort, 2005

Endogenous reproductive characteristics	SDS (n = 5,939)	
	n	OR (95% CI)
Age at menarche, y		
<12	2,483	1.04 (0.98-1.11)
12-13	2,798	Reference
≥14	658	1.00 (0.91-1.10)
<i>P</i> _{trend}		0.189
Menstrual cycle length at midlife, d		
≤24	547	1.01 (0.91-1.11)
25-31	4,520	Reference
≥32	515	1.15 (1.04-1.28)
Irregular cycles	357	1.35 (1.19-1.53)
Infertility history		
Yes	477	1.07 (0.96-1.19)
No	5,462	Reference
Number of FTP		
0	739	0.93 (0.82-1.05)
1	1,085	Reference
2	2,586	0.86 (0.80-0.93)
≥3	1,529	0.78 (0.72-0.86)
<i>P</i> _{trend}		<0.001
Age at first FTP, y ^a		
≤22	1,839	1.14 (1.05-1.24)
23-24	1,200	Reference
25-27	1,201	0.96 (0.88-1.05)
>27	950	0.99 (0.90-1.09)
<i>P</i> _{trend}		0.002
Age at last FTP, y ^b		
≤26	1,531	Reference
27-29	1,168	0.93 (0.85-1.01)
30-32	964	0.95 (0.86-1.04)
>32	1,129	1.09 (0.99-1.20)
<i>P</i> _{trend}		0.099
Age at FMP, 2-y increment		0.98 (0.97-1.00)
Type of menopause		
Natural	5,231	Reference
Artificial	708	1.15 (1.04-1.27)
Menopausal symptoms		
Never	1,039	Reference
Ever, past	1,820	1.42 (1.31-1.55)
Ever, current	1,925	1.71 (1.57-1.87)
Ever, unknown recency	1,155	1.60 (1.46-1.75)

Model was adjusted for age (quartiles); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y of education); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); psychological difficulties at work (yes, no); body mass index (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²); nonoccupational physical activity (metabolic equivalent task-hour/week, continuous); alcohol intake (nonconsumers, ≤10, 11-20, ≥21 g/d); tobacco status (nonsmoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤6, >6 h per night); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); use of oral contraceptive pill (yes, no); and use of hormone therapy (never, past, current). Women with no SDS and no past psychological disorder were considered as reference. Statistically significant results (*P* < 0.05) are shown in bold.

OR, odds ratio; SDS, severe depressive symptoms; FTP, full-term pregnancy; FMP, final menstrual period.

^aFor age at first pregnancy, 36,023 women with no missing data and 5,190 cases of SDS were considered.

^bFor age at last pregnancy, 33,542 women with no missing data and 4,792 cases of SDS were considered.

was positively associated with the risk of SDS, and the risk was strongest for women currently experiencing symptoms (OR, 1.71; 95% CI, 1.57-1.87).

The associations in Table 2 remained similar in sensitivity analysis when we considered as cases women with SDS or current antidepressant users.

Association of endogenous reproductive factors with SDS according to history of psychological disorder

Multivariate associations of endogenous reproductive factors with the risk of SDS according to PPD are presented in Table 3. Compared with menstrual cycle length between 25 and 31 days, menstrual cycle irregularity was positively associated with a

higher risk of SDS without PPD (OR, 1.31; 95% CI, 1.10-1.56) and SDS with PPD (OR, 1.39; 95% CI, 1.19-1.63), whereas a longer menstrual cycle (≥32 d) was associated with SDS with PPD only (OR, 1.19; 95% CI, 1.04-1.36).

Increasing numbers of FTP and increasing age at FMP were associated with a decreased risk of SDS regardless of the presence of PPD.

Whereas decreasing age at first FTP was only associated with an increased risk of SDS with PPD (*P*_{trend} < 0.001), there was a positive association between age at last FTP and the risk of SDS with no PPD (*P*_{trend} = 0.012). Compared with natural menopause, artificial menopause was significantly associated with SDS with PPD only (OR, 1.27; 95% CI, 1.12-1.43).

PERQUIER ET AL

TABLE 3. Multivariate OR and 95% CI for SDS associated with endogenous reproductive factors according to history of PPD, E3N cohort, 2005

Endogenous reproductive characteristics	SDS and no PPD		SDS and PPD	
	Cases (n = 2,589)	OR (95% CI)	Cases (n = 3,350)	OR (95% CI)
Age at menarche, y				
<12	1,070	1.05 (0.96-1.15)	1,413	1.04 (0.96-1.12)
12-13	1,229	Reference	1,569	Reference
≥14	290	0.98 (0.86-1.13)	368	1.01 (0.89-1.14)
P_{trend}		0.238		0.420
Menstrual cycle length at midlife, d				
≤24	237	1.02 (0.88-1.17)	310	1.00 (0.88-1.17)
25-31	1,980	Reference	2,540	Reference
≥32	217	1.11 (0.96-1.28)	298	1.19 (1.04-1.36)
Irregular cycles	155	1.31 (1.10-1.56)	202	1.39 (1.19-1.63)
Infertility history				
Yes	196	1.06 (0.91-1.24)	3,069	1.07 (0.93-1.22)
No	2,393	Reference	281	Reference
Number of FTP				
0	295	0.84 (0.70-1.01)	444	0.99 (0.85-1.16)
1	453	Reference	632	Reference
2	1,143	0.90 (0.81-1.01)	1,443	0.83 (0.75-0.92)
≥3	698	0.81 (0.71-0.91)	831	0.77 (0.68-0.86)
P_{trend}		0.035		<0.001
Age at first FTP, y ^a				
≤22	737	1.02 (0.91-1.14)	1,102	1.24 (1.12-1.38)
23-24	549	Reference	651	Reference
25-27	539	0.95 (0.84-1.07)	662	0.98 (0.87-1.10)
>27	465	1.10 (0.96-1.26)	485	0.90 (0.79-1.03)
P_{trend}		0.436		<0.001
Age at last FTP, y ^b				
≤26	639	Reference	892	Reference
27-29	506	0.95 (0.84-1.08)	662	0.91 (0.81-1.01)
30-32	422	0.97 (0.85-1.11)	542	0.93 (0.82-1.04)
>32	527	1.20 (1.05-1.37)	602	1.01 (0.89-1.14)
P_{trend}		0.012		0.978
Age at FMP, 2-y increment		0.98 (0.96-1.00)		0.98 (0.96-1.00)
Type of menopause				
Natural	2,316	Reference	2,915	Reference
Artificial	273	1.00 (0.87-1.16)	435	1.27 (1.12-1.43)
Menopausal symptoms				
Never	546	Reference	493	Reference
Ever, past	791	1.20 (1.07-1.35)	1,029	1.67 (1.49-1.87)
Ever, current	760	1.37 (1.21-1.54)	1,165	2.10 (1.87-2.35)
Ever, unknown recency	492	1.32 (1.16-1.50)	663	1.92 (1.69-2.17)

Model was adjusted for age (quartiles); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y of education); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); psychological difficulties at work (yes, no); body mass index (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²); nonoccupational physical activity (metabolic equivalent task-hour/week, continuous); alcohol intake (nonconsumers, ≤10, 11-20, ≥21 g/d); tobacco status (nonsmoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤6, >6 h per night); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); use of oral contraceptive pill (yes, no); and use of hormone therapy (never, past, current). Women with no SDS and no PPD were considered as reference. Statistically significant results ($P < 0.05$) are shown in bold.

OR, odds ratio; SDS, severe depressive symptoms; PPD, past psychological disorder; FTP, full-term pregnancy; FMP, final menstrual period.

^aFor age at first pregnancy, 36,023 women with no missing data and 5,190 cases of SDS were considered.

^bFor age at last pregnancy, 33,542 women with no missing data and 4,792 cases of SDS were considered.

Menopausal symptoms were positively associated with SDS without PPD, but the association was stronger in the PPD subgroup.

Association of endogenous reproductive factors with SDS according to time at first-onset PPD

Compared with women with menstrual cycle length between 25 and 31 days, women with menstrual cycle irregularity were found to be at higher risk for SDS with first-onset PPD before FMP (OR, 1.38; 95% CI, 1.11-1.72) and in late postmenopause (OR, 1.61; 95% CI, 1.24-2.09), but not in early postmenopause (OR, 1.08; 95% CI, 0.74-1.57; Table 4).

Increasing numbers of FTP were associated with a decreased risk of SDS with first-onset PPD before FMP ($P_{\text{trend}} < 0.001$) or in early postmenopause ($P_{\text{trend}} = 0.020$), and age at first FTP was associated with an increased risk of SDS regardless of the timing of first-onset PPD.

A later age at FMP was associated with a significantly lower risk of SDS, with a history of PPD first occurring in early or late postmenopausal years (OR_{2-y increment}, 0.95; 95% CI, 0.91-0.99; and OR_{2-y increment}, 0.82; 95% CI, 0.80-0.85; respectively), but a significantly higher risk of SDS with first-onset PPD before FMP (OR_{2-y increment}, 1.15; 95% CI, 1.12-1.19). Artificial menopause was significantly associated with SDS with PPD before

REPRODUCTIVE FACTORS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

TABLE 4. Multivariate OR and 95% CI for SDS associated with endogenous reproductive factors according to time at first-onset PPD, E3N cohort, 2005

Endogenous reproductive characteristics	SDS and first-onset PPD before FMP ^a		SDS and first-onset PPD in early postmenopause ^b		SDS and first-onset PPD in late postmenopause ^c	
	Cases (n = 1,856)	OR (95% CI)	Cases (n = 659)	OR (95% CI)	Cases (n = 835)	OR (95% CI)
Age at menarche, y						
<12	781	1.03 (0.93-1.14)	287	1.08 (0.92-1.28)	345	1.06 (0.91-1.23)
12-13	880	Reference	301	Reference	388	Reference
≥14	195	1.00 (0.85-1.18)	71	1.05 (0.81-1.37)	102	1.04 (0.83-1.30)
<i>P</i> _{trend}		0.608		0.548		0.677
Menstrual cycle length at midlife, d						
≤24	179	1.08 (0.91-1.27)	68	1.12 (0.86-1.45)	63	0.85 (0.65-1.11)
25-31	1,409	Reference	501	Reference	630	Reference
≥32	167	1.13 (0.95-1.34)	60	1.23 (0.93-1.61)	71	1.23 (0.95-1.59)
Irregular cycles	101	1.38 (1.11-1.72)	30	1.08 (0.74-1.57)	71	1.61 (1.24-2.09)
Infertility history						
Yes	173	1.15 (0.97-1.36)	56	1.09 (0.82-1.45)	52	0.85 (0.63-1.16)
No	1,683	Reference	603	Reference	783	Reference
Number of FTP						
0	260	1.10 (0.91-1.34)	79	0.93 (0.67-1.30)	105	0.78 (0.58-1.07)
1	351	Reference	126	Reference	155	Reference
2	805	0.80 (0.70-0.92)	300	0.86 (0.69-1.06)	338	0.86 (0.71-1.05)
≥3	440	0.77 (0.66-0.90)	154	0.72 (0.56-0.92)	237	0.78 (0.63-0.96)
<i>P</i> _{trend}		<0.001		0.020		0.260
Age at first FTP, y						
≤22	624	1.30 (1.13-1.50)	207	1.03 (0.83-1.28)	271	1.26 (1.03-1.55)
23-24	338	Reference	149	Reference	164	Reference
25-27	345	0.97 (0.83-1.13)	133	0.85 (0.67-1.08)	184	1.07 (0.86-1.33)
>27	284	0.99 (0.83-1.17)	91	0.73 (0.55-0.96)	110	0.87 (0.67-1.12)
<i>P</i> _{trend}		<0.001		0.005		0.006
Age at last FTP, y						
≤26	498	Reference	183	Reference	211	Reference
27-29	335	0.82 (0.71-0.95)	154	1.02 (0.82-1.28)	173	1.03 (0.84-1.28)
30-32	315	0.96 (0.82-1.12)	99	0.84 (0.65-1.08)	128	0.93 (0.73-1.17)
>32	352	1.03 (0.88-1.20)	99	0.84 (0.64-1.10)	151	1.11 (0.88-1.40)
<i>P</i> _{trend}		0.615		0.122		0.574
Age at FMP, 2-y increment		1.15 (1.12-1.19)		0.95 (0.91-0.99)		0.82 (0.80-0.85)
Type of menopause						
Natural	1,658	Reference	575	Reference	682	Reference
Artificial	198	1.40 (1.18-1.66)	84	1.20 (0.92-1.56)	153	0.91 (0.73-1.14)
Menopausal symptoms						
Never	267	Reference	92	Reference	134	Reference
Ever, past	561	1.65 (1.42-1.93)	186	1.55 (1.20-2.00)	282	1.86 (1.50-2.30)
Ever, current	705	1.96 (1.69-2.28)	245	2.22 (1.73-2.85)	215	2.22 (1.76-2.79)
Ever, unknown recency	323	1.83 (1.54-2.16)	136	2.05 (1.57-2.69)	204	2.04 (1.62-2.55)

Model was adjusted for age (quartiles); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y of education); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); psychological difficulties at work (yes, no); body mass index (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²); nonoccupational physical activity (metabolic equivalent task-hour/week, continuous); alcohol intake (nonconsumers, ≤10, 11-20, ≥21 g/d); tobacco status (nonsmoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤6, >6 h per night); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); use of oral contraceptive pill (yes, no) and use of hormone therapy (never, past, current). Women with no SDS and no PPD were considered as the reference. Statistically significant results ($P < 0.05$) are shown in bold.

OR, odds ratio; SDS, severe depressive symptoms; PPD, past psychological disorder; FMP, last menstrual period; FTP, full-term pregnancy.

^aFor age at first pregnancy, 32,424 parous women with no missing data were considered. For age at last pregnancy, 30,250 parous women with no missing data were included.

^bFor age at first pregnancy, 31,413 parous women with no missing data were considered. For age at last pregnancy, 29,285 parous women with no missing data were included.

^cIn women more than 5 years postmenopause (n = 31,682). For age at first pregnancy, 28,060 parous women with no missing data were considered. For age at last pregnancy, 26,122 parous women with no missing data were included.

FMP only (OR, 1.40; 95% CI, 1.18-1.66), whereas menopausal symptoms (especially current menopausal symptoms) were positively associated with the risk of SDS regardless of the timing of first-onset PPD.

DISCUSSION

In the present study, we found that reproductive factors reflecting endogenous hormone exposure were independently

associated with severe depression in postmenopausal women and that certain associations differed according to the timing of first-onset PPD. Whereas the associations of a long menstrual cycle (≥32 vs 25-31 d) or a later age at FTP with SDS were weak, we found strong associations between parity or age at FMP and SDS.

Most of the clinical and epidemiologic data that support a role for reproductive factors in mood disorders were obtained from

women during their reproductive years.^{6,7} Among adult women, some studies supported an association between menstrual characteristics and psychological distress, including heavy bleeding^{24,25} or menstrual cycle duration,²⁶ in accordance with our results in women with a first-onset PPD before FMP. However in our study, we were not able to specifically examine the menopausal transition as opposed to the entire reproductive period, and it is possible that the association could be mainly driven by menstrual and endocrine changes during the transition to menopause.⁹⁻¹¹ To our knowledge, our study is the first to suggest that irregular menstrual cycles could also be associated with SDS occurring in postmenopause. A lack of association of menstrual cycle irregularity and SDS with a first-onset PPD in early postmenopause could be explained by insufficient power attributable to the small number of cases ($n = 30$) in this category; thus, our results require replication.

Although infertility has been positively associated with mood disorders in a previous study,²⁷ the association with SDS was not significant in our large study. Studies examining the association between parity and depression in postmenopausal women are scarce, but a positive correlation between number of children and depressive symptoms severity has been reported.^{13,28} In contrast, our results are in accordance with previous observations in premenopausal women suggesting a somewhat beneficial effect of larger families, with high parity being associated with a decreased risk of lifetime depressive history.²⁹ Although stress and depression could contribute to a reduced probability of conception³⁰ and thus may help explain our findings, it is also possible that children represent strong determinants of social support. Interestingly, we also found an independent association with the number of FTP, such that an early age at first pregnancy was associated with an increased risk of SDS with PPD. On the contrary, a late age at last FTP was associated with SDS only in women without PPD. To assess the influence of unstable conjugal relationships and parental investment on the association between parity and age at pregnancies, we additionally tested the potential effects of the number of sexual partners and age of the last child on our analysis, but the results remained unchanged. We cannot exclude, however, the involvement of other socioeconomic factors that were not adequately controlled for, which may help explain the findings. Women with an early age at first pregnancy may, for example, have poorer socioeconomic resources that we were not able to measure in our study.

In two cross-sectional studies in postmenopausal women, age at FMP was inversely associated with depressive symptoms.^{13,14} However, it remained unclear whether age at FMP predicted depressive symptoms or was predicted by depressive symptoms. Indeed, previous results suggest that psychological disorders in premenopausal years were associated with early ovarian aging and early menopausal transition.^{31,32} In our study, a significant association was found between age at FMP and risk of SDS, but the inverse association was limited to women who experienced SDS with the first episode of PPD occurring after the FMP. Conversely, we observed a positive

association of age at FMP and risk of SDS with a first-onset PPD before the FMP. These results suggest that an earlier age at FMP could induce recurrent or chronic severe depression in postmenopausal women, conflicting with the hypothesis of a reverse causation. However, we cannot exclude that these associations were attributable to chance or explained by the retrospective design used for the assessment of PPD. In contrast to Ryan et al.,¹³ we found no modifying effect of educational level on this relationship, possibly because of the high proportion of women with more than 12 years of education in the E3N study.

Conflicting results concerning mood changes in the years after hysterectomy with or without bilateral oophorectomy have been reported.³³⁻³⁵ Previous studies that focused on the effects of bilateral oophorectomy reported long-term increased risks of depressive symptoms.³⁶ Conversely, we found no significant association between artificial menopause (defined as all types of iatrogenic cessation of ovarian function) and postmenopausal onset depression, but an increased risk of SDS with a first occurrence of PPD before the FMP. Thus, our results are in accordance with the hypothesis of a higher incidence of oophorectomy in depressed women.³⁴

Our findings concerning menopausal symptoms add to the accumulating evidence of a link between menopausal symptoms and depression in postmenopausal women.³⁷⁻³⁹ Although depression may have a negative effect on menopausal adaptation,⁴⁰ menopausal symptoms have also been associated with subsequent depressive symptoms in prospective studies.^{37,41} These findings could be explained by common endocrine and psychosocial changes involved in depressive symptoms and menopausal symptoms in postmenopause.

Highlighted associations between reproductive events and depression could be supported by the capacity of gonadal steroids to interact with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which is involved in mood regulation and stress response. Intense fluctuation of estrogen or progesterone levels could induce dysregulation of serotonergic or noradrenergic systems and lead to an elevated risk of depressive symptoms.⁴² However, reproductive events—especially the menopausal transition and postmenopausal period—coincide with major sociopsychological changes concerning social status, family rearrangements, and exposure to stressful events. Thus, it remains difficult to clearly distinguish potential hormonal involvement from social factors.

Strengths and limitations

The E3N cohort offered us an opportunity to study the association between reproductive events and depressive symptoms evaluated using the validated CES-D Scale and/or antidepressant reimbursement data in a very large sample of postmenopausal women. It allowed us to assess the association between reproductive factors and SDS, taking into account many lifestyle and medical characteristics to limit confounding bias. However, some factors known to be associated with adult depression risk were not assessed in the E3N cohort, such as adverse childhood events, age-related cognitive decline or functional impairment,

REPRODUCTIVE FACTORS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

or family history of depression; we could not exclude that residual confounding could partly explain our results. Furthermore, the cross-sectional design of our study does not allow us to exclude reverse causation because we cannot ensure the anteriority of hormonal changes toward depression onset and because PPD assessment is based only on previous self-reports of diagnosed and treated disorders, which would exclude more minor symptoms of depression. We could not exclude differential recall of past reproductive events at exposure assessment among women with a previous episode of depression who may more accurately recall possible linked reproductive events that worsened their depressive symptoms. This highlights the need for large-scale prospective studies to ensure a temporal relationship between endogenous reproductive factors and depression later in life.

The exclusion of some women from the analysis because of missing data for exposure variables and indicators of depression may have biased our estimates. Women who were excluded were less educated, less healthy, and more likely to have had irregular cycles, artificial menopause, and FMP at a later age than those included. These characteristics were related to SDS in our study; consequently, the associations may have been underestimated in our study.

Furthermore, women participating in the cohort were more likely to be well educated, physically active, and slim compared with the general French population. Replication of our results in different settings and in more recent birth cohorts is thus recommended, although the healthy participating bias is almost inevitable particularly in cohort studies.

CONCLUSIONS

Early reproductive factors and factors around menopause may contribute to depression risk in postmenopausal women, independently of health and lifestyle factors. However, associations differ according to the timing of the first occurrence of associated PPD. The present study underlines the importance of considering time at first-onset PPD in future studies examining the association between risk factors and depression in postmenopausal women. Different biological pathways underlying these associations in postmenopausal women are not clearly identified, and further investigations could allow new opportunities for providing appropriate medical care.

Acknowledgments: We are indebted to all participants for providing data used in the E3N cohort study. We are grateful to M. Fangon, L. Hoang, and M. Niravong for their technical assistance, and to the E3N group.

REFERENCES

- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:90.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-858.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2163-2196.
- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227-236.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey, 1: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85-96.
- Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003;74:67-83.
- Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci Jpn* 2008;33:331-343.
- Osterlund MK. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1136-1144.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267-272.
- Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-232.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
- Ryan J, Burger H, Szoek C, Leher P, Ancelin M-L, Dennerstein L. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:509-517.
- Ryan J, Carrière I, Scali J, Ritchie K, Ancelin M-L. Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1203-1218.
- Unsal A, Tozun M, Ayranci U. Prevalence of depression among postmenopausal women and related characteristics. *Climacteric* 2011;14:244-251.
- Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:823-827.
- Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suárez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* 2006;93:53-60.
- Pae C-U, Mandelli L, Kim T-S, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 2009;63:228-235.
- Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol* 2011;173:1192-1202.
- Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies—Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol* 1989;4:163-166.
- Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-878.
- Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515-523.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2000.
- Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health* 2005;14:316-323.
- Bromberger JT, Schott LL, Matthews KA, et al. Association of past and recent major depression and menstrual characteristics in midlife: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012;19:959-966.
- Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB, Gierach G, West SG. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues* 2004;14:235-241.
- Williams KE, Marsh WK, Rasgon NL. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Hum Reprod Update* 2007;13:607-616.
- Sagsöz N, Oguztürk O, Bayram M, Kamaci M. Anxiety and depression before and after the menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:199-202.
- Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with

PERQUIER ET AL

- and without major depression: the Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord* 2004;79:167-176.
30. Louis GMB, Lum KJ, Sundaram R, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril* 2011;95:2184-2189.
 31. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29-36.
 32. Bleil ME, Adler NE, Pasch LA, et al. Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? *Menopause* 2012;19:1176-1185.
 33. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lebert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563-568.
 34. Mantani A, Yamashita H, Fujikawa T, Yamawaki S. Higher incidence of hysterectomy and oophorectomy in women suffering from clinical depression: retrospective chart review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:95-98.
 35. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol* 2012;119:935-941.
 36. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
 37. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-220.
 38. Joffe H, Hall JE, Soares CN, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392-398.
 39. Stahl SM. Vasomotor symptoms and depression in women, 1: role of vasomotor symptoms in signaling the onset or relapse of a major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 2009;70:11-12.
 40. Strauss JR. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: a 9-year longitudinal study of American women in midlife. *Maturitas* 2011;70:302-306.
 41. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243-249.
 42. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev* 2010;62:155-198.

ANNEXE D

Article en révision. Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. Anthropometry and risk of depression in post-menopausal women: findings from the E3N cohort. Journal of Psychosomatic Research.

*Manuscript

Click here to download Manuscript: Anthropometry and postmenopausal depression - [Francoise Clavel](#) [Aude Lasfargues](#) [Sylvie Mesrine](#) [Françoise Clavel-Chapelon](#) [Guy Fagherazzi](#) [References](#)

1 **Anthropometry and risk of depression in post-menopausal women:**
2 **findings from the E3N cohort.**

3

4 Florence Perquier, MSc.^{1,2,3}, Aude Lasfargues, MSc.^{1,2,3}, Sylvie Mesrine, MD.^{1,2,3}, Françoise
5 Clavel-Chapelon, PhD^{1,2,3}*, Guy Fagherazzi, PhD^{1,2,3}.

6

7 ¹Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, F-94805,
8 Villejuif, France.

9 ² Université Paris-Sud 11, UMRS 1018, F-94805, Villejuif, France.

10 ³ Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France

11

12 *Correspondence at: Inserm, CESP Center for Research in Epidemiology and Population
13 Health, U1018, Team 9, Nutrition, Hormones and Women's Health, Gustave Roussy, 114, rue
14 Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France. Tel.: +33 1 42 11 41 48 ; Fax: +33 1 42 11 40
15 00

16 Email address: francoise.clavel@gustaveroussy.fr

17

18

19 **Running head:** Anthropometry and depression in postmenopause

20

21

22 **Abbreviations:**

23 CES-D scale, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

24 E3N, *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education*
25 *Nationale*

26 EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

27 SDS, severe depressive symptoms

28 WC, waist circumference

29 HC, hip circumference

30 WHR, waist to hip ratio

31 OR, Odds ratio

32 CI, Confidence Interval

33 MHT, menopausal hormone treatment

34 MET, metabolic equivalent task

35 ABSTRACT

36 **Objective:** We sought to examine associations between various anthropometric
37 characteristics and risks of both new-onset and recurrent depression in postmenopausal
38 French women.

39 **Methods:** This cross-sectional analysis studied 38 974 women from the E3N prospective
40 cohort, assessed for anthropometric measures and severe depressive symptoms with the
41 Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D \geq 23). Those found to be severely
42 depressed were classified with new-onset or recurrent depression, depending on their
43 history of psychological disorders. Risks were estimated with multinomial logistic regression
44 models and adjusted for sociodemographic, lifestyle and medical confounders.

45 **Results:** Low weight (< 55 kg) and low body mass index (BMI < 20 kg/m²) were associated
46 with new-onset (respectively OR=1.14; 95%CI 1.01-1.29 and OR=1.20; 95%CI 1.05-1.36) and
47 recurrent depression (OR=1.26; 95%CI 1.12-1.40 and OR=1.33; 95%CI 1.18-1.50). A positive
48 association was found between low hip circumference (HC < 93 cm) and depression
49 (OR=1.19; 95%CI 1.05-1.33) but disappeared when we controlled for BMI. Independent of
50 BMI, increasing waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR) were each associated
51 with an increasing risk of both types of depression (all $p < 0.001$), whereas the highest
52 categories of weight, BMI, and HC were associated only with recurrent depression.

53 **Conclusion:** Thin women and those with a higher WC had significantly higher risks of
54 depression and probably of a new-onset depressive episode than normal-weight or
55 overweight/obese individuals; obese women were more likely to experience recurrent
56 depression than normal-weight individuals. Further longitudinal studies are warranted to
57 ensure the direction of a temporal relation between anthropometric measurements and
58 depression onset.

59

60 **Keywords:** body mass index, depression, hip circumference, underweight, waist

61 circumference, waist-to-hip ratio.

62 **INTRODUCTION**

63 Overweight, obesity and depression are highly prevalent disorders. Almost 35% of the
64 world's adults aged 20 and older are overweight or obese [1], and approximately 15% of
65 adults in high-income countries have experienced a major depressive disorder [2]. Both
66 conditions are associated with increased risks of disability, type 2 diabetes, cardiovascular
67 diseases and all-cause mortality [3,4].
68 In a recent meta-analysis, Luppino et al. found bidirectional associations between obesity
69 and depression that were stronger in Americans than Europeans [5]. However, the exclusion
70 of subjects with baseline depression in some prospective studies results in the
71 disappearance or attenuation of this association [6,7] and thus suggests that the temporal
72 association between obesity and new-onset depression is moderate compared to the
73 association between depression and subsequent overweight/obesity.

74

75 While most studies in North America have consistently reported a positive association
76 between body mass index (BMI) and depression [8], studies in Asian and European
77 populations have produced inconsistent results between underweight and depression, with
78 U-shaped [9], inverse [10–12], or no associations at all [13]. Further investigations in
79 European populations could thus provide new insights, especially in view of the lower
80 prevalence of obesity and the differences in eating habits.

81 Potential explanations for these discordances might include differences in population
82 characteristics, such as gender, age or genetic differences, but also the fact that BMI may
83 not be able to take body composition and varying proportions of visceral and subcutaneous
84 fat into account [14].

85 A meta-analysis including cross-sectional and prospective cohort studies has shown a
86 positive association between depression and metabolic syndrome [15], a disorder
87 characterized mainly by high waist circumference (WC) or waist-to-hip ratio (WHR).
88 Abdominal obesity might thus mediate the association between overweight or obesity and
89 depression [13]. In women, the menopausal transition is accompanied by changes in body
90 composition and in particular an increase in abdominal fat [16]. To our knowledge, however,
91 no large study has examined the association between various anthropometric measures and
92 the risk of new-onset or recurrent depression specifically in postmenopausal women.

93

94 Accordingly, we used data from the French E3N cohort to examine the association between
95 anthropometric measurements (height, weight, BMI, WC, hip circumference or HC, WHR)
96 and new-onset and recurrent depression, while taking multiple confounding socio-
97 demographic, lifestyle and physical health factors into account.

98

99 **METHODS**

100 **The E3N cohort**

101 E3N is a large prospective cohort including 98 995 French women born between 1925 and
102 1950 and insured by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), a national
103 health insurance plan primarily covering teachers and their families [17]. After responding to
104 the baseline questionnaire in 1990, volunteer participants completed self-administered
105 questionnaires every 2-3 years that provided data on hormonal and lifestyle factors,
106 menopause, and medical events. The French National Commission for Data Protection and
107 Privacy approved the study.

108

109 **Assessment of depression**

110 *CES-D scale*

111 Depressive symptoms were assessed in the 2005 follow-up questionnaire with the French
112 version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [18]. This 20-item
113 scale addresses depressive symptoms experienced within the past week, including
114 depressed mood, psychomotor and somatic symptoms, lack of well-being and interpersonal
115 difficulties [19]. Frequency of occurrence of each item is scored from 0 (rarely) to 3 (most or
116 all of the time) with an overall CES-D score ranging from 0 to 60; higher scores indicate more
117 depressive symptoms. A validation study of the CES-D scale on French women [18]
118 determined that a cut-off value of 23 or higher defined severe depressive symptoms (SDS).
119 In addition, data on reimbursements for antidepressant medications were obtained through
120 MGEN health insurance files and were used to define current antidepressant users as those
121 filling a prescription for this type of medication in the 3 months before the 2005
122 questionnaire.

123 *History of psychological disorders*

124 Participants were retrospectively asked in 1992 and in each follow-up questionnaire through
125 2005 if they had ever been diagnosed with depression or any psychological disorder
126 requiring treatment.

127 *Definition of women with depression and never-depressed women*

128 Women with depression were those determined by the CES-D to have SDS in 2005. They
129 were further subdivided according to whether they had previously reported at least one
130 diagnosis of a psychological disorder (in which case they were considered to have recurrent
131 depression) or not (new-onset depression). Women defined as never depressed had no SDS
132 in 2005 and no reported history of psychological disorders.

133

134 **Assessment of anthropometric measures**

135 Participants in the fourth follow-up questionnaire, sent in 1995, and the eighth follow-up
136 questionnaire, sent in 2005, were asked to report their weight in kilograms (kg), height in
137 meters (m), WC and HC, both in centimetres (cm).

138 BMI was computed at each questionnaire as $\text{weight}/(\text{height}^2)$ in kg/m^2 and WHR as
139 WC/HC .

140 Height, weight, HC, WC and WHR were divided into quartiles with the following cutoffs: 158,
141 162 and 165 cm for height; 55, 60 and 67 kg for weight; 73, 79, 86 cm for WC; 93, 98 and 104
142 cm for HC; 0.77, 0.81 and 0.85 for WHR. BMI was considered in 5 categories with cut-offs of
143 20, 22.5, 25 and 30 kg/m^2 .

144

145 **The study population**

146 Women were considered postmenopausal if they had had 12 consecutive months without
147 menstrual periods (except for hysterectomized women), had undergone bilateral
148 oophorectomy, had ever used menopausal hormone therapy (MHT) or reported that they
149 were postmenopausal. According to these criteria, we excluded from our analysis the 554
150 premenopausal women among the 71 412 women who returned the 2005 questionnaire.
151 We further excluded women who had at least one anthropometric measurement missing
152 ($n=12\ 010$) and those who did not complete the CES-D scale or whose depressive status was
153 not definable due to missing data for CES-D items ($n=8\ 562$). Because the never-depressed
154 women were defined by no SDS and no history of depression or other psychological
155 disorder, we further excluded the women without SDS in 2005 but with a past psychological
156 disorder ($n=11\ 312$). The analyses thus included 38 974 women.

7

157

158 **Statistical analyses**

159 Multinomial logistic regression models were used to estimate odds ratios (OR) and 95%
160 confidence intervals (CI) between body measurements and the outcome. The second
161 category of each measurement factor was systematically taken as the reference, except for
162 height where the first quartile was preferred.
163 Models were adjusted for age, number of years since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.),
164 non-occupational physical activity (metabolic equivalent task, MET-h/week, continuous),
165 energy intake (kcal/day, continuous), marital status (single, married or living with a partner,
166 widowed, divorced or separated); educational level (≤12, 13-14, ≥15 years of education);
167 psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20],
168 >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤6,
169 >6 hours per night); history of cancer (yes, no), of type 2 diabetes (yes, no) and of vascular
170 diseases (yes, no); number of children (0, 1, 2, ≥3), type of menopause (natural, artificial)
171 and MHT use (never, past, current).
172 When data were missing for more than 5% of the information for a covariate (e.g.,
173 psychological difficulties at work), we added a "missing value" category. Otherwise, we used
174 imputation to the median (for continuous variables) or mode (for discrete variables) values
175 among subjects with complete data [20].

176

177 To disentangle the relations between general, abdominal and gluteal obesity with risk of
178 depression, additional adjustments were performed. Models for weight and BMI were
179 further adjusted for WC categories. Models for WC were further adjusted for either BMI or
180 HC categories. Reciprocally, models for HC were further adjusted either for BMI or WC.

181

182 To identify linear trends across categories, we assigned median values to each category for
183 continuous variables. As a U-shaped relation has previously been reported between obesity
184 and depression, we tested quadratic trends by including the squared anthropometric factors
185 in the models as a continuous variable.

186

187 Interactions of all body measurements with educational level, personal history of
188 cardiovascular disease, cancer or diabetes (yes/no) or with purchase of antidepressant
189 medications (within the 3 months before completion of the 2005 questionnaire, yes/no)
190 were tested. Interactions between BMI ($<25/\geq 25$ kg/m²) and quartiles of WC, HC and WHR
191 were also tested.

192

193 All statistical analyses were performed with SAS software, version 9.3 (SAS Institute, Inc.,
194 Cary, North Carolina, USA), with significance defined as $p < 0.05$. All tests were two-sided.

195

196 **Sensitivity analyses**

197 In one sensitivity analysis we replaced the anthropometric values from the 2005
198 questionnaire with those from the fourth follow-up questionnaire, collected 10 years earlier.
199 Because antidepressant use may modify the CES-D score and influence weight gain, we also
200 performed a sensitivity analysis that included among the severely depressed women not
201 only those with SDS on the CES-D scale but also those who filled an antidepressant
202 prescription in the 3 months before completing the 2005 questionnaire.

203

204 **RESULTS**

205 Participants had a mean age of 64.0 years (s.d.=6.2) and a mean BMI of 23.6 kg/m²
206 (s.d.=3.7). A total of 2 433 women had new-onset depression and 3 419 had recurrent
207 depression.

208 Table 1 details the women's characteristics according to their depressive state. Compared to
209 never-depressed women, mean WC and HC were higher for women with new-onset or
210 recurrent depression. Women with recurrent depression also weighed more and had a
211 higher BMI than never-depressed women.

212

213 **Association of height, weight and BMI with risk of new-onset or recurrent depression**

214 Multivariate associations of height, weight and BMI with depression are presented in Table
215 2.

216 Quartiles of height were not associated with the risk of new-onset depression, although a
217 quadratic trend was observed ($p_{\text{quadratic}}=0.032$). There was a trend of increasing risk of new-
218 onset depression with decreasing weight ($p_{\text{trend}}<0.001$), which was reinforced when we
219 controlled for WC (OR=0.76; 95%CI 0.65-0.89 for the highest weight quartile (≥ 67 kg/m²),
220 compared with a weight between 55 and 59 kg, $p_{\text{trend}}<0.001$). Women with a BMI lower than
221 20 kg/m² were at higher risk of new-onset depression (OR=1.20; 95%CI 1.05-1.36) compared
222 to those with a BMI between 20 and 22.4 kg/m². A trend of increasing risk of new-onset
223 depression with decreasing BMI was seen after adjustment for WC ($p_{\text{trend}}=0.049$).

224

225 Similarly to the results shown above for women with new-onset depression, women in the
226 lowest category of weight (<55 kg) or in the lowest category of BMI (were at increased risk of
227 recurrent depression (OR=1.26; 95%CI 1.12-1.40 and OR=1.33; 95%CI 1.18-1.50

228 respectively). The highest quartile of weight (≥ 67 kg) was also associated with an increased
229 risk of recurrent depression (OR=1.42; 95%CI 1.27-1.58), as were the highest categories of
230 BMI: compared to the BMI category of 20-22.4 kg/m², the risks for recurrent depression
231 increased from the 22.5-24.9 kg/m² category (OR=1.10; 95%CI 1.00-1.22) to the obese
232 category (OR=1.78; 95%CI 1.54-2.05). Quadratic trends were found for weight and BMI
233 (both, $p_{\text{quadratic}} < 0.001$). Only adjustment for WC altered the association with the highest
234 category of weight or BMI.

235

236 We found that height, weight and BMI had no significant interactions with educational level
237 ($p=0.643$, 0.378 and 0.985 respectively), personal history of cardiovascular disease ($p=0.775$,
238 0.284 and 0.374), cancer ($p=0.775$, 0.355 and 0.600), diabetes ($p=0.942$, 0.704 and 0.710) or
239 antidepressant prescription purchase ($p=0.166$, 0.657 and 0.665).

240

241 Association of waist or hip circumference and WHR with risk of new onset or recurrent 242 depression

243 Table 3 presents the multivariate associations between WC, HC or WHR and depression. A J-
244 shaped association was found between WC and the risk of new-onset depression after
245 adjustment for BMI or HC (respectively, $p_{\text{quadratic}}=0.003$ and $p_{\text{quadratic}}=0.015$). The upper
246 quartile of WC (≥ 86 cm) was significantly associated with an increased risk of new-onset
247 depression (OR=1.18; 95%CI 1.01-1.38) when we controlled for BMI, but the relation was no
248 longer significant in the model adjusted for HC (OR=1.12; 95%CI 0.96-1.31). A low HC (< 93
249 cm) was associated with an increased risk of new-onset depression (OR=1.19; 95%CI 1.05-
250 1.33), even after adjustment for WC (OR=1.17; 95%CI 1.03-1.33), but the association was no
251 longer significant in the model adjusting for BMI (OR=1.12; 95%CI 0.98-1.27).

252 The relation between WHR and recurrent depression was J-shaped in the model adjusted
253 only for BMI ($p_{\text{quadratic}}=0.010$); the highest WHR category (≥ 0.85) was associated with a
254 significantly higher risk (OR=1.18; 95%CI 1.05-1.33).

255

256 The relations of WC, HC and WHR to the risk of recurrent depression showed associations
257 similar to those for new-onset depression, with only slight differences in their shapes. The
258 magnitude of the J-shaped association between WC and the risk of recurrent depression
259 ($p_{\text{quadratic}} < 0.001$ in all the models) was higher than that for the risk of new-onset depression
260 (OR=1.46; 95%CI 1.32-1.62 for the highest category of WC, compared to WC between 73 and
261 78 cm). Further adjustment for BMI or HC did not materially affect this association.

262 Contrary to the results for the risk of new-onset depression, where risk was associated with
263 a low HC, a high HC (≥ 104 cm) was associated with an increased risk of recurrent depression
264 (OR=1.39; 95%CI 1.25-1.54) compared to HC between 93 and 97 cm. It was not modified by
265 adjustment for BMI, but did not persist after adjustment for WC. As with the risk of new-
266 onset depression, an inverse J-shaped association appeared ($p_{\text{quadratic}}=0.006$) after
267 adjustment for WC: women with a low HC (< 93 cm) were at higher risk (OR=1.19;
268 95%CI 1.06-1.34).

269 Finally, similar to new-onset depression, an increased WHR was associated with an increased
270 risk of recurrent depression ($p_{\text{trend}} < 0.001$), and women with a high WHR (≥ 0.85) were at
271 greater risk than women with a low WHR (< 0.77) (OR=1.29; 95%CI 1.17-1.42), even after
272 adjustment for BMI (OR=1.24; 95%CI 1.12-1.37).

273

274 No significant interactions of WC, HC or WHR were observed with educational level
275 ($p=0.420, 0.453$ and 0.850 respectively), personal history of cardiovascular disease ($p=0.334$,

276 0.337 and 0.283), cancer ($p=0.470$, 0.981 and 0.276) or diabetes ($p=0.544$, 0.571 and 0.934)
277 or with antidepressant purchase ($p=0.513$, 0.392 and 0.230).

278

279 **Sensitivity analyses**

280 Similar patterns were observed for the risk of both new-onset and recurrent depression
281 when we considered the body measurements for 1995 instead of 2005 and when we
282 included among the severely depressed women those with a CES-D score ≥ 23 or who had
283 filled a prescription for antidepressant medication within the previous three months.

284

285 **DISCUSSION**

286 In this study, we found a strong association between adiposity and the risk of depression,
287 with some differences according to whether depression was a new onset or a recurrent
288 episode. A major result is that thinness, characterized by either low weight or low BMI, was
289 associated with an increased risk of both types of depression. Conversely, there was no
290 association between a high BMI and the risk of new-onset depression, in contrast to the
291 positive association observed with the risk of recurrent depression. Although the positive
292 association between a small HC and depression disappeared when we adjusted for BMI,
293 large WC and WHR were associated with a greater risk of both new-onset and recurrent
294 depression, independent of BMI. We conducted sensitivity analyses considering
295 anthropometric data from 10 years before the evaluation of depressive symptoms, and the
296 results remained unchanged. This finding strengthens our hypothesis that the associations
297 observed are not exclusively due to reverse causation.

298 Prospective studies have provided evidence of an association between baseline obesity and
299 future depression outcomes [5,8]. However, most of these longitudinal studies did not

300 exclude individuals depressed at baseline or did not take into account a history of depression
301 before inclusion [8]. Consequently, they might have considered together new-onset and
302 persistent or recurrent cases of depression. Such studies could not rule out the hypothesis of
303 reverse causation of depression on subsequent obesity [5,7,8] or weight gain [21,22]. In
304 middle-aged women, baseline obesity has been associated with the risk of depression over a
305 10-year period, of similar magnitude for overall depression or new-onset self-reported
306 depression [7]. However, among men and women with four health screenings over 19 years,
307 a dose-response association was observed between the number of screenings at which they
308 were diagnosed with mental disorders and the risk of obesity, and it persisted in an analysis
309 that excluded participants obese at baseline [6]. There was also an inverse dose-response
310 association between obesity (number of screenings at which they were obese) and the risk
311 of mental disorders at the last screening, but it disappeared after subjects with anxiety or
312 depression at baseline were excluded. We, like these authors, did not find a positive
313 association between a high weight or BMI and new-onset depression but only with recurrent
314 depression. These results can be interpreted to suggest that common mental disorders are
315 predictive of subsequent obesity but make also less likely a mechanism whereby obesity
316 causes depression.

317 The observed association between thinness and both new-onset or chronic depression is
318 consistent with the findings of a transversal study [9] and of a prospective study in elderly
319 Americans that showed that weight loss during follow-up predicted depressed mood 3 years
320 later [23]. Health-related quality of life of underweight adults has been shown impaired and
321 their mobility more limited than that of normal-weight individuals [24].

322 To our knowledge, our report is the first to assess the association between hip
323 circumference and depression, and replication studies are needed. The J-shaped association

324 of WC and WHR with depression is in accordance with the conclusion of a meta-analysis of
325 cross-sectional studies that found that abdominal obesity was associated with self-reported
326 depression measured by scales but not with depression diagnosed by clinical interview [25].
327 On the one hand, prospective US studies have suggested that depressive symptoms may
328 especially induce fat accumulation [21,26]. Compared with non-depressed older people,
329 those with depressive symptoms at baseline had a greater increase in abdominal (especially
330 in visceral fat) but not overall obesity over a 5-year period [26]. This result was consistent
331 across sex and race, except among black women. The opposite association has been found in
332 Chinese women aged 65 or over: clinically relevant depressive symptoms were associated
333 with a significant decrease in waist circumference during the 4-year follow-up [27].
334 Differences in ethnicity might thus mediate the relation between depression and subsequent
335 variation in abdominal obesity. On the other hand, a study reported a positive association
336 between WC and new-onset or persistent depressive symptoms in men but not in women
337 [28] that appears to argue for the harmfulness of visceral obesity to depression. Similar
338 bidirectional associations have been observed between depression and conditions strongly
339 associated with abdominal obesity, such as metabolic syndrome [15] or type 2 diabetes [29].
340 However, WC is only a proxy for visceral fat, and individual components of the metabolic
341 syndrome, including impaired glycaemic control and inflammatory markers might have a
342 stronger effect than abdominal adiposity on subsequent depression [30].

343

344 **Psychological and biological mechanisms**

345 Our findings of a strong association between thinness and both new-onset and chronic
346 depression support the so-called “jolly fat” hypothesis that overweight or obesity might
347 protect women from mental health problems.

348 Although underweight women had significantly lower levels of body dissatisfaction and
349 eating-disordered behavior than normal-weight women [31], they reported to eat less than
350 normal-weight or overweight women during negative emotional states [32]. Possible dietary
351 deficiencies and, in particular, low tryptophan intake might result in reduced levels of
352 serotonin, which is thought to play a major role in the etiology of depression [33].
353 Susceptibility to depression might also be higher in thin individuals because of smaller
354 muscle mass due to a lack of physical activity or a poor physiologic reserve for coping with
355 and recovering from stressors or diseases [10]. Furthermore, in underweight
356 postmenopausal women, lower levels of estrogens, due to decreased aromatization, could
357 affect serotonin functioning and the risk of depression [12].

358 Antidepressants have known side effects that can also cause weight change [34]. The
359 interaction with antidepressant use was not significant in our analysis, however, and
360 considering antidepressant use in defining depression cases did not change our results.

361 The inconsistent associations between obesity and depression across different populations
362 illustrate the potential role of psychosocial factors, such as discrimination. In Western
363 countries, overweight people are prone to stigma, weight-related teasing and body
364 dissatisfaction — all risk factors for depression onset [35]. This hypothesis is in accordance
365 with results of weight loss interventions trials, in which a reduction in symptoms of
366 depression were not fully explained by weight loss, but was also seen during non-dieting
367 programs that encourage self-acceptance regardless of body weight [36].

368 Reduced levels of physical activity, sleep disturbances and deleterious eating habits have
369 also been associated with depression and are involved in weight loss as well as weight gain
370 [5]. Twin studies suggest that shared genetic or familial factors may partially account for the
371 relation between obesity and poor mental health [37,38]. Interestingly, some of the recently

372 discovered obesity-risk alleles are associated with preferences for macronutrient-specific
373 food intake, such as saturated fat and carbohydrates, related to both obesity [39] and
374 depressive symptoms [40]. In our analysis, the association between anthropometric
375 measurements and depression persisted after adjustment for energy intake, but further
376 examinations of the relations between specific eating patterns or macronutrient intake and
377 depression might provide explanations or hypotheses for the association between obesity
378 and depression.

379 Finally, a positive association between overweight or obesity and depression might be
380 supported by common biological pathways. Narrow hips [41] and a large WC [13] are both
381 related to high levels of cortisol and insulin resistance. On the other hand, acute stressors
382 alter behaviour and may, through elevated glucocorticoids and insulin levels, enhance the
383 motivation to eat highly sweet and/or fatty foods [42,43]. Our findings and the existing
384 evidence of an association between depression and metabolic syndrome [15,30] support the
385 hypothesis that over-activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and the
386 consequent insulin resistance play a role in the pathophysiology of both abdominal fat
387 accumulation and depressive symptoms [13,44]. On the other hand, white adipose tissue
388 secretes high levels of inflammatory cytokines that are hypothesized to interact in obese
389 people with neurotransmitter imbalances or impaired neuroendocrine functions and may
390 contribute to depression [45].

391

392 **Strengths and limitations**

393 The E3N cohort offered the opportunity to study associations between body measurements
394 and depression in a very large sample of postmenopausal women. We were able to take into
395 account many lifestyle and medical characteristics to limit confounding bias. However, some

396 factors known to be associated with adult depression risk and obesity, such as cognitive
397 decline, functional impairment, or family history of depression or obesity, were not assessed
398 in the cohort, and we therefore cannot exclude a residual confounding effect. The cross-
399 sectional design of our study does not allow us to exclude reverse causation since we cannot
400 ensure that the anthropometric characteristics preceded depression onset. We nonetheless
401 reduced the influence of any reverse causation by studying separate groups: recurrently
402 depressed women and those first depressed in 2005.
403 Compared with the general population of French women, those participating in the E3N
404 cohort were more likely to be physically active and had a lower BMI. These factors
405 potentially reduce the variability of our anthropometric measurements, that would imply
406 that the true associations might actually be stronger than those reported here. Due to
407 population selection (women with a mean age of 63 years), however, it would be useful to
408 replicate our results in different settings.

409

410 **Conclusion**

411 This study is the first to assess such a variety of anthropometric measurements in relation to
412 the risk of depression in a large population of postmenopausal women. We were able to
413 disentangle the relations between depression and BMI, waist or hip circumference, each
414 independently of the other. From a public health perspective, our results suggest that
415 women with a high WC but also thin women are more likely to be depressed. Nevertheless,
416 our cross-sectional results highlight the need for large-scale prospective studies to
417 investigate the temporal relations between various anthropometric measurements,
418 including WC and HC, and depression.

419

420 **ACKNOWLEDGMENTS**

421 This work was supported by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Institut de
422 Cancérologie Gustave Roussy and the Institut National de la Santé et de la Recherche
423 Médicale. FP was funded by the French Ministry of Research.
424 The authors are indebted to all study participants. The authors are grateful to Jo Ann Cahn
425 for her assistance with the English, to M. Fangon, L. Hoang and M. Niravong for their
426 technical assistance and to the E3N group. FP and GF designed and conducted the research;
427 AL and FP analyzed data; FP, AL, SM, FCC and GF wrote the paper; FCC had primary
428 responsibility for final content. All authors approved the final manuscript.
429

430 REFERENCES

- 431 [1] Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections
432 to 2030. *Int J Obes* 2008;32:1431–7.
- 433 [2] Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national
434 epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:90.
- 435 [3] Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:104–8.
- 436 [4] Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:1–14.
- 437 [5] Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight,
438 obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch*
439 *Gen Psychiatry* 2010;67:220–9.
- 440 [6] Kivimäki M, Lawlor DA, Singh-Manoux A, Batty GD, Ferrie JE, Shipley MJ, et al. Common mental
441 disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II
442 cohort study. *BMJ* 2009;339.
- 443 [7] Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, et al. Bidirectional association
444 between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes* 2005
445 2012;36:595–602.
- 446 [8] Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for
447 prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev*
448 *Off J Int Assoc Study Obes* 2011;12:e438–453.
- 449 [9] De Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BWJH, Cuijpers P. Depression and body mass
450 index, a u-shaped association. *BMC Public Health* 2009;9:14.
- 451 [10] Ho RCM, Niti M, Kua EH, Ng T-P. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and
452 depressive symptoms in Chinese elderly: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*
453 2008;23:401–8.
- 454 [11] Kim E, Song JH, Hwang J-Y, Ahn K, Kim J, Koh YH, et al. Obesity and depressive symptoms in
455 elderly Koreans: evidence for the “Jolly Fat” hypothesis from the Ansan Geriatric (AGE) Study.
456 *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:231–4.
- 457 [12] Jasienska G, Ziomkiewicz A, Górkiewicz M, Pajak A. Body mass, depressive symptoms and
458 menopausal status: an examination of the “Jolly Fat” hypothesis. *Womens Heal Issues Off Publ*
459 *Jacobs Inst Womens Heal* 2005;15:145–51.
- 460 [13] Rivenes AC, Harvey SB, Mykletun A. The relationship between abdominal fat, obesity, and
461 common mental disorders: results from the HUNT study. *J Psychosom Res* 2009;66:269–75.
- 462 [14] Zhao G, Ford ES, Li C, Tsai J, Dhingra S, Balluz LS. Waist circumference, abdominal obesity, and
463 depression among overweight and obese U.S. adults: national health and nutrition examination
464 survey 2005-2006. *BMC Psychiatry* 2011;11:130.
- 465 [15] Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association
466 between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of
467 epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171–80.
- 468 [16] Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding
469 weight gain at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2012;15:419–29.
- 470 [17] Fagherazzi G, Guillas G, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Mesrine S. Body shape
471 throughout life and the risk for breast cancer at adulthood in the French E3N cohort. *Eur J*
472 *Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2013;22:29–37.
- 473 [18] Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-
474 depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol*
475 1989;4:163–6.
- 476 [19] Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General
477 Population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401.
- 478 [20] Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in
479 E3N cohort study]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 1999;47:515–23.

- 480 [21] Needham BL, Epel ES, Adler NE, Kiefe C. Trajectories of change in obesity and symptoms of
481 depression: the CARDIA study. *Am J Public Health* 2010;100:1040–6.
- 482 [22] Kawada T, Inagaki H, Wakayama Y, Katsumata M, Li Q, Li Y-J, et al. Depressive state and
483 subsequent weight gain in workers: A 4-year follow-up study. *Work Read Mass* 2011;38:123–7.
- 484 [23] Koster A, van Gool CH, Kempen GJM, Penninx BWJH, Lee JS, Rubin SM, et al. Late-life
485 depressed mood and weight change contribute to the risk of each other. *Am J Geriatr
486 Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 2010;18:236–44.
- 487 [24] Søltøft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality
488 of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res Int
489 J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2009;18:1293–9.
- 490 [25] Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in
491 the general population: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pr* 2011;5:e267–
492 e278.
- 493 [26] Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman ATF, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, et al.
494 Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry*
495 2008;65:1386–93.
- 496 [27] Wong SYS, Leung JC, Leung PC, Woo J. Depressive symptoms and change in abdominal obesity
497 in the elderly: positive or negative association? *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr
498 Psychiatry* 2011;19:730–42.
- 499 [28] Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman ATF, Brenes GA, Newman AB, Satterfield S, et al.
500 Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-
501 based cohort study of older men and women. *J Clin Psychiatry* 2010;71:391–9.
- 502 [29] Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan:
503 a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383–90.
- 504 [30] Hamer M, Batty GD, Kivimaki M. Risk of future depression in people who are obese but
505 metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Mol Psychiatry* 2012;17:940–5.
- 506 [31] Mond J, Rodgers B, Hay P, Owen C. Mental health impairment in underweight women: do body
507 dissatisfaction and eating-disordered behavior play a role? *BMC Public Health* 2011;11:547.
- 508 [32] Geliebter A, Aversa A. Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight
509 individuals. *Eat Behav* 2003;3:341–7.
- 510 [33] Parker G, Brotchie H. Mood effects of the amino acids tryptophan and tyrosine. *Acta Psychiatr
511 Scand* 2011;124:417–26.
- 512 [34] Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A, et al. Changes in body weight and
513 psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PloS One* 2012;7:e36889.
- 514 [35] Azarbad L, Gonder-Frederick L. Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:423–40.
- 515 [36] Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB,
516 et al. Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and
517 meta-analysis. *Int J Obes* 2005 2011;35:1363–76.
- 518 [37] Afari N, Noonan C, Goldberg J, Roy-Byrne P, Schur E, Golnari G, et al. Depression and obesity:
519 do shared genes explain the relationship? *Depress Anxiety* 2010;27:799–806.
- 520 [38] Schur E, Godfrey KM, Dansie E, Buchwald D, Pagoto S, Afari N. Can familial factors account for
521 the association of body mass index with poor mental health in men or women? *Gen Hosp
522 Psychiatry* 2013.
- 523 [39] Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, et al. Obesity genes
524 identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and
525 potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009;90:951–9.
- 526 [40] Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, et al. Association
527 between Dietary Patterns and Depressive Symptoms Over Time: A 10-Year Follow-Up Study of
528 the GAZEL Cohort. *PLoS One* 2012;7.
- 529 [41] Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic
530 health. *Int J Obes* 2005 2010;34:949–59.
- 531 [42] Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91:449–58.

- 532 [43] Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, et al. Hypercortisolemic
533 depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*
534 2007;32:151–9.
- 535 [44] Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, et al. Depression and insulin
536 resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010;33:1128–33.
- 537 [45] Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity
538 and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* 2010;91:275–99.
539
- 540

Table 1. Characteristics of women according to depression status, E3N cohort (n = 38 974)

Characteristics	No depression (n=33 122)		New-onset depression (n=2 433)		Recurrent depression (n=3 419)	
	mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.
Height, cm	161.8	5.6	161.5	5.6	161.7	5.7
Weight, kg	61.7	10.1	61.5	11.1	63.2	12.3
BMI, kg/m ²	23.6	3.6	23.6	4.0	24.1	4.5
Waist circumference, cm	80.2	9.8	80.6	10.9	82.2	11.8
Hip circumference, cm	98.5	8.6	98.7	9.5	99.9	10.5
Waist-hip ratio	0.8	0.1	0.8	0.1	0.8	0.1
Age, years	64.1	6.2	64.5	6.4	63.5	5.9
Number of years since menopause	13.3	7.3	14.0	7.7	13.4	7.4
Non-occupational physical activity, METs/week	64.2	51.3	59.5	51.4	56.0	51.8
Energy intake, kcal/d	2 100.4	537.1	2 101.2	574.2	2 151.7	592.1
	n	%	n	%	n	%
Marital status						
Single	1 942	5.9	160	6.6	241	7.1
Married or living with a partner	2 5383	76.6	1 596	65.6	2 115	61.9
Widowed	2 843	8.6	387	15.9	412	12.1
Separated (or divorced)	2 954	8.9	290	11.9	651	19.0
Educational level, years of education						
≤12	3 173	9.6	301	12.4	422	12.3
13-14	1 7447	52.7	1 376	56.6	1 895	55.4
≥15	12 502	37.8	756	31.1	1 102	32.2
Psychological difficulties at work						
No	6 038	18.2	326	13.4	328	9.6
Yes	25 032	75.6	1 951	80.2	2 870	83.9
Missing	2 052	6.2	156	6.4	221	6.5
Alcohol intake, g/d						
Non-consumers	3 265	9.9	323	13.3	506	14.8
≤10	14 569	44.0	1 089	44.8	1 473	43.1
11-20	7 153	21.6	462	19.0	598	17.5
≥ 21	8 135	24.6	559	23.0	842	24.6
Smoking status						
Non-smoker	17 995	54.3	1 263	51.9	1 613	47.2
Past smoker	13 088	39.5	989	40.7	1 455	42.6
Current smoker	2 039	6.2	181	7.4	351	10.3
Number of children						
0	3 773	11.4	288	11.8	471	13.8
1	4 839	14.6	421	17.3	622	18.2
2	14 717	44.4	1 074	44.1	1 486	43.5
≥3	9 793	29.6	650	26.7	840	24.6
Type of menopause						
Natural	30 190	91.2	2 186	89.9	2 987	87.4
Artificial	2 932	8.9	247	10.2	432	12.6
History of cancer	4 222	12.8	331	13.6	507	14.8
History of type 2 diabete	1 199	3.6	125	5.1	213	6.2
History of vascular disease ^a	1 000	3.0	125	5.1	182	5.3
Sleep duration ≤ 6 hours	4 302	13.0	632	26.0	836	24.5
Antidepressant use	731	2.2	189	7.8	1 222	35.7

Table 2. Multivariate OR and 95%CI for new-onset and recurrent depression according to height, weight and body mass index, E3N cohort (n=38 974)

Anthropometric characteristics	Cases (n=2 433)	New-onset depression				Cases (n=3 419)	Recurrent depression			
		Model 1 ^a		Model 2 ^b			Model 1 ^a		Model 2 ^b	
		OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	
Height, cm										
<158	592	1.00				776	1.00			
158-161	651	0.94	0.84-1.06			900	0.97	0.88-1.08		
162-164	430	0.89	0.78-1.02			607	0.94	0.84-1.06		
≥ 165	760	0.92	0.82-1.03			1 136	0.98	0.89-1.08		
<i>p trend</i>			0.121					0.665		
<i>p quadratic</i>			0.032					0.153		
Weight, kg										
< 55	665	1.14	1.01-1.29	1.16	1.02-1.33	847	1.26	1.12-1.40	1.34	1.18-1.51
55-59	523	1.00		1.00		607	1.00		1.00	
60-66	608	0.90	0.80-1.02	0.86	0.75-0.97	812	1.04	0.93-1.17	0.95	0.84-1.07
≥ 67	637	0.92	0.81-1.04	0.76	0.65-0.89	1 153	1.42	1.27-1.58	1.09	0.95-1.24
<i>p trend</i>			<0.001		<0.001			<0.001		0.063
<i>p quadratic</i>			0.062		0.012			<0.001		0.487
BMI, kg/m ²										
<20	376	1.20	1.05-1.36	1.19	1.03-1.37	512	1.33	1.18-1.50	1.39	1.23-1.58
20-22.4	724	1.00		1.00		866	1.00		1.00	
22.5-24.9	626	0.95	0.85-1.06	0.93	0.82-1.05	856	1.10	1.00-1.22	1.00	0.90-1.12
25-29.9	538	0.93	0.83-1.05	0.85	0.73-0.99	848	1.26	1.14-1.40	0.99	0.86-1.13
≥ 30	169	1.10	0.92-1.32	0.95	0.76-1.18	337	1.78	1.54-2.05	1.28	1.07-1.54
<i>p trend</i>			0.126		0.049			<0.001		0.793
<i>p quadratic</i>			0.185		0.067			<0.001		0.057

Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index.

^a Model 1 was adjusted for age; number of years since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (living with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers, [0-10], [10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤ 6, >6 hours per night); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); number of children (0, 1, 2, ≥3), type of menopause (natural, artificial), MHT use (never, past, current).

^b Model 2 was further adjusted for waist circumference (<73, 73-78, 79-85, ≥86 cm).

Table 3. Multivariate OR and 95%CI for new-onset and recurrent depression according to waist or hip circumference and waist-to-hip ratio, E3N cohort (n = 38 974)

Anthropometric characteristic	Cases (n=2 433)	New-onset depression						Recurrent depression						
		Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c		Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c		
		OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	Cases (n=3 419)	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
Waist circumference, cm														
<73	662	1.10	0.97-1.23	1.01	0.89-1.15	1.02	0.90-1.16	737	1.08	0.97-1.21	0.96	0.85-1.08	1.02	0.91-1.15
73-78	552	1.00		1.00		1.00		727	1.00		1.00		1.00	
79-85	580	0.91	0.81-1.03	0.97	0.85-1.11	0.96	0.84-1.09	800	1.07	0.97-1.20	1.11	0.99-1.25	1.10	0.98-1.23
≥ 86	639	1.06	0.94-1.19	1.18	1.01-1.38	1.12	0.96-1.31	1 155	1.46	1.32-1.62	1.44	1.26-1.65	1.45	1.27-1.66
<i>p trend</i>			0.629		0.095		0.299			<0.001		<0.001		<0.001
<i>p quadratic</i>			0.405		0.003		0.015			<0.001		<0.001		<0.001
Hip circumference, cm														
<93	662	1.19	1.05-1.33	1.12	0.98-1.27	1.17	1.03-1.33	834	1.16	1.04-1.29	1.07	0.95-1.20	1.19	1.06-1.34
93-97	552	1.00		1.00		1.00		702	1.00		1.00		1.00	
98-103	580	0.96	0.85-1.08	0.99	0.87-1.13	0.94	0.83-1.07	841	1.11	1.00-1.23	1.09	0.97-1.22	1.01	0.91-1.14
≥ 104	639	1.06	0.94-1.20	1.11	0.95-1.31	0.98	0.84-1.15	1 042	1.39	1.25-1.54	1.21	1.05-1.39	1.09	0.96-1.24
<i>p trend</i>			0.108		0.982		0.059			<0.001		0.069		0.498
<i>p quadratic</i>			0.642		0.320		0.597			<0.001		<0.001		0.006
Waist-to-hip ratio														
<0.77	535	1.05	0.93-1.18	1.02	0.90-1.15			668	0.93	0.84-1.04	0.93	0.83-1.03		
0.77-0.80	607	1.00		1.00				829	1.00		1.00			
0.81-0.84	588	1.02	0.91-1.15	1.04	0.92-1.17			817	1.03	0.92-1.14	1.02	0.92-1.13		
≥ 0.85	703	1.14	1.02-1.28	1.18	1.05-1.33			1 105	1.29	1.17-1.42	1.24	1.12-1.37		
<i>p trend</i>			0.092		0.011					<0.001		<0.001		
<i>p quadratic</i>			0.072		0.010					<0.001		<0.001		

Abbreviations : OR, odds-ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index.

^a Model 1 was adjusted for age; number of years since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (living with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); sleep duration (≤ 6, >6 hours per night); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); number of children (0, 1, 2, ≥3), type of menopause (natural, artificial), MHT use (never, past, current).

^b Model 2 was further adjusted for BMI (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²).

^c Waist circumference and hip circumference were adjusted for each other in Model 3.

ANNEXE E. *Article en révision.* Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. Body-size throughout life and risk of depression in postmenopausal women: findings from the E3N cohort. Obesity.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Body-size throughout life and risk of depression in postmenopausal women: findings from the E3N cohort.

Florence Perquier, MSc.^{1,2,3}, Aude Lasfargues, MSc.^{1,2,3}, Sylvie Mesrine, MD.^{1,2,3}, Françoise Clavel-Chapelon, PhD^{1,2,3}*, Guy Fagherazzi, PhD^{1,2,3}.

¹Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, F-94805, Villejuif, France.

²Université Paris-Sud 11, UMRS 1018, F-94805, Villejuif, France.

³Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France

***Correspondence at:** Inserm, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Team 9, Nutrition, Hormones and Women's Health, Gustave Roussy, 114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France. Tel.: +33 1 42 11 41 48; Fax: +33 1 42 11 40 00. Email address: francoise.clavel@gustaveroussy.fr

Keywords: depression, women, birth weight, body-size, childhood obesity, puberty

Running title: Body-size throughout life and depression

The authors have no competing interests.

Main text: 3 498 words

Abstract: 200 words

Number of figures: 2

Number of tables: 3

Supplementary tables : 1

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abbreviations:

BMI, Body mass index

CES-D scale, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale

E3N, *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale*

MET, Metabolic equivalent task

MGEN, *Mutuelle Générale de l'Education Nationale*

MHT, Menopausal hormone therapy

SDS, Severe Depressive Symptoms

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

'What is already known about this subject'

- Obesity in adulthood is associated with a higher risk of depression
- A weak association between low birth weight and later depression has been suggested
- A large body-size in childhood or early adulthood might predict an increased risk of adult depression, independent of adult body mass index

'What this study adds'

- First study to investigate the association of body-size at different ages and body-size trajectories with new-onset and recurrent depression
- In postmenopausal women, a high birth weight and a large body-size from childhood to adulthood were risk factors for new-onset depression
- A low birth weight and a large body-size increase between the age of 8 years and puberty were associated with a higher risk of recurrent depression

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Objective: To assess the associations of adult depression with body-size in childhood and early adulthood and with silhouette trajectory to age 40 in postmenopausal French women.

Design and methods: Participants of the E3N study reported their birth weight and length and selected silhouettes matching theirs at age 8, at puberty, at 20-25, and 35-40 years ($n=41\,144$). Silhouette trajectories were estimated with a group-based trajectory modeling method. Depression was assessed by the Center for Epidemiological Studies Depression Scale and split into new-onset and recurrent depression according to women's history of psychological disorders. Risks were estimated with multinomial logistic regression models.

Results: High birth weight or large body-size throughout life was associated with new-onset depression. Low birth weight, a lean or large silhouette at 35-40 years, and a large body-size increase before puberty that persisted throughout adulthood were associated with risks of recurrent depression. Associations of depression with silhouettes at 20-25 or 35-40 years were stronger in non-overweight women.

Conclusions: Women with a high birth weight and a large body-size throughout life might be at higher risk of new-onset depression, while a low birth weight or a substantial weight gain at puberty might be specifically associated with recurrent depression.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Depression is a highly prevalent mental disorder (1) identified as the second leading cause of years lived with disability worldwide (2). In developed countries, the prevalence of overweight and obesity has climbed over the last three decades among children, adolescents (3), and adults (4). It is now clearly established that overweight and obesity in childhood or early adulthood are associated with an increased risk of premature mortality and adult morbidity (5).

Increasing evidence also indicates an association between adult overweight/obesity and depression (6). But the potential influence of body size early in life or of its course over the years on the specific risk of psychological sequelae in adulthood is unclear.

Studies examining the association between birth weight and later depression report mixed results (7), and a meta-analysis concluded that a weak association exists between low birth weight and later depression. Only one study considered recurrent depressive episodes to the age of 40 years as a separate entity, and it found no association with birth weight (8).

Although obesity in childhood was not associated with psychological morbidity in the 1970 British birth cohort (9), other studies have found obesity in adolescence to be associated with depressive symptoms at the age of 31 (10) and with a higher risk of subsequent major depressive disorder up to 20 years later (11). However, reports that depression at early ages has also been associated with weight gain and obesity in adulthood (12, 13) argue for a bidirectional association.

To date, two retrospective studies have examined the role of body size in childhood or young adulthood and suggested that a large body size at 5, 10, or 20 years might be associated with an increased risk of adult incident depression, independent of adult BMI (14, 15). To our knowledge, however, no study has examined the role of early body size on recurrent depression. Moreover, although these studies considered size at different ages,

1
2
3 they did not examine the associations between different body-size trajectories throughout
4
5 life and the risk of depression.
6

7 Accordingly, we examined the association of birth length and weight, silhouette at different
8
9 ages (at 8 years, at menarche, at 20-25 and 35-40 years), and its different trajectories with
10
11 new-onset and recurrent depression in a large population of postmenopausal women.
12
13
14
15

16 17 **METHODS AND PROCEDURES**

18 19 **The E3N cohort**

20
21 E3N is a large prospective cohort of 98,995 French women born between 1925 and 1950 and
22
23 insured by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), a national health
24
25 insurance plan primarily covering teachers and their family members (16). After completing
26
27 the first questionnaire in 1990, volunteer participants filled out self-administered
28
29 questionnaires every 2-3 years and provided information on hormonal and lifestyle factors,
30
31 menopause, and medical events. The French National Commission for Data Protection and
32
33 Privacy approved the study.
34
35
36
37
38
39

40 41 **Assessment of depression**

42 43 *CES-D scale*

44
45 Depressive symptoms were assessed in the 2005 follow-up questionnaire with the French
46
47 version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (17). This 20-item
48
49 scale addressed depressive symptoms experienced within the previous week, including
50
51 depressed mood, psychomotor and somatic symptoms, lack of well-being, and interpersonal
52
53 difficulties (18). Frequency of occurrence of each item is scored from 0 (rarely) to 3 (most or
54
55 all of the time); the overall score thus ranges from 0 to 60, and higher scores indicate more
56
57 depressive symptoms. Following a validation study of the CES-D scale on French women
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

(17), a cut-off value of 23 or higher was chosen to define severe depressive symptoms (SDS).

In addition, data on reimbursements for antidepressant medications were obtained through MGEN health insurance files and used in a sensitivity analysis.

History of psychological disorders

In 1992, participants were retrospectively asked if they had ever been diagnosed with a depressive or psychological disorder requiring treatment. This information was then updated at each follow-up questionnaire through 2005.

Definition of women with depression and never depressed women

Women who had SDS in 2005 were considered to have recurrent depression if they had been diagnosed at least once with any psychological disorder, and otherwise, to have first-onset depression. Women were considered as never depressed if they had never reported past depression or other psychological disorder and did not have SDS according to the CES-D.

Assessment of body silhouettes

In the baseline questionnaire sent in 1990, women were asked to report which of Sørensen's eight silhouettes (19), coded from 1 (the smallest body size) to 8 (the largest) (see Figure 1) best described their body size at four periods (around the age of 8, at menarche, at age 20-25, and at age 35-40). In our statistical models, some silhouettes had to be grouped due to small numbers: for the early ages (i.e., age 8, menarche and at age 20-25), they were categorized as 1, 2, 3, and 4 or more, and for the age category 35-40, as 1-2, 3, 4, or 5 or more.

Birth weight and length were requested in the 2002 follow-up questionnaire and were categorized as low/small, medium or large.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Population for analysis

We excluded from our analysis the 554 non-postmenopausal women among the 71 412 women who returned the 2005 questionnaire. Women were considered postmenopausal if they had had 12 consecutive months without menstrual periods (except for hysterectomized women), had undergone bilateral oophorectomy, had ever used menopausal hormone therapy (MHT), or reported that they were postmenopausal. We further excluded women born preterm ($n=2\ 346$), whose silhouette was missing for at least one age ($n=5\ 214$), and those who did not complete the CES-D scale or whose depressive status was not definable due to missing CES-D items ($n=10\ 249$). Because the never-depressed women were defined by no SDS and no history of depression or psychological disorder, we further excluded women with a past psychological disorder but no current SDS ($n=11\ 905$). The analyses therefore included 41 144 postmenopausal women.

Statistical analyses

Group-based trajectory modeling

We used Nagin's approach to group-based trajectory modeling (20, 21) to construct lifetime body-size trajectories, based on Sørensen's silhouettes at different ages. This method is an application of finite mixture modeling that enables us to define clusters of women with similar silhouette changes between the age of 8 and 35-40 years. Trajectories were constructed with the censored normal model (CNORM) of the SAS Proc Traj (www.andrew.cmu.edu/user/bjones/index.htm), adjusted for birth weight and birth length. The number of groups and trajectories required to fit the data best were evaluated by the change in the Bayesian Information Criterion and the percentage of individuals attributed to each category (20). Six body-size trajectories throughout life were finally estimated with a

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

cubic function of age, independent of birth weight and length, and are labeled T1 to T6 hereafter.

Risk modeling

Multinomial logistic regression models were used to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for associations between depression and birth length, birth weight, body sizes at different ages, and body-size trajectories. Birth length and birth weight were adjusted for each other in the same model. The second category of each factor was systematically taken as the reference.

Models were adjusted for: age; number of years since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y); age at first menses (continuous); non-occupational physical activity (metabolic equivalent task, MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (living with a partner, single, divorced or separated, widowed); years of education (≤12, 13-14, ≥15 y); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); menstrual cycle length (≤24, 25-31, ≥32 days or irregular), number of children (0, 1, 2, ≥3), type of menopause (natural, artificial); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no), history of cancer (yes, no); sleep duration (≤6, >6 hours per night), and MHT use (never, past, current). In subsequent analyses, we further adjusted our models for BMI (≤19.9, 20-24.9, 25-29.9, ≥30 kg/m²).

We added a missing data category when we lacked information for more than 5% of a covariate (e.g., psychological difficulties at work). Otherwise, missing data were replaced by imputation to the median (for continuous variables) or mode (for discrete variables) values among subjects with complete data (22).

1
2
3 Trends in depression risk associated with body size at different ages were tested by including
4
5 median values in each category as an ordinal variable in multivariate models.
6
7
8
9

10 *Interactions*

11
12 We tested interactions between exposure factors with educational level, personal history of
13
14 cardiovascular disease, cancer or diabetes (yes/no), World War II-related deprivation, and
15
16 BMI (<25/≥25 kg/m²). For birth weight, interactions with silhouette at different ages and
17
18 body-size trajectories were also tested.
19
20
21
22

23 *Sensitivity analysis*

24
25 Since antidepressant use may modify the CES-D score and influence weight gain, we also
26
27 performed a sensitivity analysis in which severely depressed women were defined as women
28
29 with SDS on the CES-D scale and/or an antidepressant prescription filled in the 3 months
30
31 before completion of the 2005 questionnaire.
32
33
34
35
36
37

38 All statistical analyses were performed with SAS software, version 9.3 (SAS Institute, Inc.,
39
40 Cary, NC). Significance was set at p<0.05. All tests were two-sided.
41
42
43
44

45 **RESULTS**

46
47 In all, 2 601 women had new-onset and 3 734 recurrent depression. Table 1 presents their
48
49 characteristics and those of the never-depressed women. Participants had a mean age of
50
51 63.9 (standard deviation=6.2) years.
52
53
54
55

56 **Age-related silhouettes**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The thinnest silhouette was reported by 53.3% of women to describe themselves at age 8 (Figure 1), while most women chose the second silhouette to represent themselves at menarche (32%) and at age 20-25 (42.1%). At 35-40 years, 42.7% of participants chose the third silhouette and only 5.9% the fifth or a larger silhouette.

Body-size trajectories

The first body-size trajectory (T1: low until menarche, 19.5% of the women) was characterized by a small body size at menarche and a linear increase during adulthood (Figure 2); the second (T2: slow increase, 29.3%) corresponded to a moderate increase in body size at menarche followed by a slow increase up to 35-40 years; the third (T3: strong increase at menarche, 3.1% of participants) showed a strong increase at menarche in body size, which remained stable thereafter. The fourth (consistently low, 19.5%), fifth (consistently moderate, 23.4%) and sixth (consistently high, 5.2%) trajectories corresponded to consistent silhouettes over the years, which differed only by the initial level.

Association of birth length and weight and risk of new-onset and recurrent depression

Birth length was not associated with new-onset or recurrent depression (Table 2). Independently of birth length, high birth weight was significantly associated with new-onset (OR=1.16; 95%CI 1.01-1.34) but not recurrent depression, compared to the medium category. Inversely, low birth weight was associated with recurrent depression (OR=1.22; 95%CI 1.05-1.41). Further adjustment for BMI in 2005 did not materially change the results.

Association of body size throughout life and risk of new-onset depression

Because the associations between lifetime body size and depression were similar regardless of whether we adjusted for current BMI, we report them without adjustment in Table 2.

1
2
3 A large body size (silhouette 4 or higher) at age 8 was associated with new-onset depression
4
5 (OR=1.34; 95%CI 1.16-1.55), compared to the second body size, as was large size at
6
7 menarche (OR=1.17; 95%CI 1.04-1.30) and at 20-25 years (OR=1.19; 95%CI 1.06-1.34). Linear
8
9 trends across silhouette categories were significant ($p_{\text{trend}}=0.024$ at age 8, $p_{\text{trend}}=0.034$ at
10
11 menarche and $p_{\text{trend}}=0.058$ at age 20-25 years).

12
13
14 At age 35-40, the risk of new-onset depression also increased with body size ($p_{\text{trend}}=0.015$):
15
16 women in the largest silhouette category (the fifth or larger) were significantly at higher risk
17
18 than those placing themselves in the third category (OR=1.29; 95%CI 1.10-1.51).

19
20
21
22
23 Current BMI modified the association between body sizes in adulthood and risk of
24
25 depression (p for interaction=0.039 at 20-25 years and $p=0.017$ at 35-40 years); the
26
27 association with large body size at 20-25 years (OR=1.33; 95%CI 1.14-1.56, $p_{\text{trend}}=0.006$) and
28
29 at 35-40 years (OR=1.61; 95%CI 1.20-2.18, $p_{\text{trend}}=0.001$) was stronger in women not
30
31 overweight when they completed the questionnaire (BMI<25 kg/m²) (see Supplementary
32
33 Table).

40 41 **Association of lifetime body size and risk of recurrent depression**

42
43 No association was found between body size at age 8 years, at menarche, or at 20-25 years
44
45 and overall risk of recurrent depression (see Table 3). At 35-40 years, a U-shaped association
46
47 was observed: risk of recurrent depression was higher among women in the both lowest
48
49 (first and second silhouettes) (OR=1.10; 95%CI 1.02-1.19) and highest categories of
50
51 silhouettes (fifth or more) (OR=1.27; 95%CI 1.10-1.46).

52
53
54 When analyses were stratified by BMI at questionnaire completion, a large silhouette at 20-
55
56 25 and 35-40 years was associated with a higher risk of recurrent depression but only in
57
58 women with BMI<25 kg/m² (see Supplementary Table, OR=1.16; 95%CI 1.01-1.34 and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

OR=1.35; 95%CI 1.00-1.82 respectively). Association of recurrent depression with the smallest silhouettes at 35-40 years was stronger in overweight, compared with non-overweight women (OR=1.29; 95%CI 1.06-1.56 vs. OR=1.15; 95%CI 1.04-1.26, respectively).

Association of body-size trajectories and risk of new-onset and recurrent depression

Table 3 summarizes the associations between body-size trajectories and depression. Compared with a consistent low body-size trajectory throughout life (T4), a high body size from 8 to 35-40 years (T6) was significantly associated with a higher risk of new-onset depression (OR=1.49; 95%CI 1.22-1.80), but not of recurrent depression (OR=1.13; 95%CI 0.95-1.35). Risk of recurrent depression was higher for women whose silhouettes grew strongly at menarche (T3) (OR=1.27; 95%CI 1.03-1.56).

Sensitivity analysis

When we defined as severely depressed both those women with a CES-D score equal to 23 or higher or those taking antidepressant medication, we observed very similar patterns of associations for the risk of both new-onset and recurrent depression.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

Our study showed that a high birth weight and a large body size from childhood to adulthood were risk factors for new-onset depression in postmenopausal women. On the other hand, low birth weight and a large or lean silhouette at 35-40 years were associated with a higher risk of recurrent depression. A large body-size increase between the age of 8 years and puberty that persisted throughout adulthood was also associated with recurrent depression.

A recent meta-analysis suggested that low birth weight is weakly associated with subsequent depression (7), but the only study considering the association between birth weight and recurrent depressive episodes up to the age of 40 years found no association (8). As far as we know, our findings that low birth weight is specifically associated with recurrent depression and high birth weight with late adulthood new-onset depression have never been previously reported and require further investigation.

The association between a consistently large silhouette from age 8 to 35-40 (T6) with new-onset depression suggests that long-lasting obesity might influence onset of depression later in life and is in accordance with previous results showing an elevated risk of incident depression with larger body size in childhood and early adulthood (10, 14, 15) and in women who were consistently obese (10, 23, 24).

However, the association of recurrent depression only with a body-size categories at 35-40 years makes further investigation necessary, given that no studies have yet examined the role of early obesity on the persistence or recurrence of depression in mid- and late adulthood. This U-shaped association is nonetheless consistent with the association previously found between BMI and depression among adults (25).

Despite the absence of a relation between silhouette at menarche and recurrent depression, a higher risk of such depression was associated with a substantial adiposity gain at puberty

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

(T3), which might suggest that weight gain in adolescence has a key role in recurrent depression. Frisco et al. showed that weight gain in adolescence is associated with a higher risk of depression onset (23), but until now no studies had considered recurrence of depressive episodes as an outcome. Maternal depression or stress in prenatal or early postnatal period might, however, be a common risk factor for recurrent depression (26) and offspring overweight in adolescence. Interestingly, depression or stress in prenatal or early postnatal period have been previously showed to be associated with an higher offspring BMI around 10 years of age but not before (27, 28). Nevertheless, we cannot rule out the possibility that early-onset depression may have induced weight gain in adolescence, as shown in previous studies (12, 13), and might thus be the initial cause of recurrent depressive symptoms.

In our study, the association of silhouette at age 35-40 with depression was stronger in women with BMI<25 kg/m² and was no longer significant among overweight women. This suggests that the well-established cross-sectional association between BMI and depression (29) could mask the effect of body size earlier in life.

Possible mechanisms

The association between early overweight or obesity and depression suggests that both conditions share common pathways or that early obesity itself may cause subsequent depression. The specific mechanisms underlying this association, however, remain largely unknown.

Overweight children and young adults are more likely to suffer teasing, body-dissatisfaction and to have low self-esteem because they fail to meet the social standards of leanness in Western culture. Pressure to be thin and body dissatisfaction have been estimated to account for 62% of the total effect of adiposity on depression in girls (30). Moreover, early

1
2
3 obesity may have adverse socioeconomic effects, including fewer years of schooling,
4
5 unstable relationships, and lower socioeconomic status, all of which may contribute to the
6
7 onset or recurrence of depression in late adulthood (9, 31).
8

9
10 Behavioural factors including low levels of physical activity (32) and poor diet quality (33)
11
12 might also be involved in obesity and depression.
13

14
15 Some of the recently discovered obesity-risk alleles have been associated with a preference
16
17 for fatty and sweet foods, which are related to both obesity (34) and depressive symptoms
18
19 (33). Interestingly, the influence of genetic factors on BMI appears to be strongest during
20
21 childhood, up to the age of 20 years, and its consequences include greater weight gain up to
22
23 the age of 11 years (35), especially for children eating high-fat diets (36). Their influence
24
25 then appears to weaken with increasing age (35). Furthermore, accelerated adiposity in
26
27 adolescence has been associated with insulin resistance (37), which is also implicated in
28
29 depression (38).
30
31

32
33 Finally, either stress or inadequate nutritional conditions in the prenatal or early postnatal
34
35 period may impair the cortisol metabolism, which plays a role in subsequent response to
36
37 stress and body fatness in offspring (39).
38
39
40
41
42

43 **Strengths and limitations**

44
45 We used a validated CES-D scale in a large sample of postmenopausal women and
46
47 consideration of the history of treated depression or psychological disorder in the definition
48
49 of depression, together with the assumption that most women without such history
50
51 experienced their first episode in 2005, allowed us to distinguish new-onset from recurrent
52
53 depression.
54
55

56
57 A limitation of our study is that information about family social class, parental history of
58
59 obesity or of depressive disorders, and adverse childhood events, all known to be associated
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

with depression and with obesity in adulthood, were not collected. However, we adjusted our analysis for educational level and personal history of diabetes, cardiovascular diseases or cancer, which also might have confounded the association of body size and depression.

A validation study of body silhouette in our entire cohort (40) showed that the women with the lowest BMIs tended to overestimate their body shapes, whereas women with normal or overweight or obese BMIs tended to underestimate them. Such misclassification would simply bias our relative risk estimates toward unity. However, differential recall of body shape could occur between depressed and non-depressed women. Indeed, the silhouette selected, even more than weight itself, might reflect perceived fatness at different ages, including distorted body perceptions, especially in women whose first depressive episode occurred before inclusion in the cohort.

Women participating in the E3N cohort were more likely to be physically active and have a lower BMI than the general population of French women; this difference may reduce the variability in body size within the cohort. As a consequence, the true associations might be stronger than those reported in our study. Furthermore, many of the women included in this analysis were adolescents in the 1940s and 1950s: subsequent improvement in maternal nutrition and changes in food supply and eating habits mean that our results must be replicated in more contemporary populations.

Conclusion

This study is the first to investigate the association of both body size at different ages and body-size trajectories with new-onset and recurrent severe depression. We showed that women with larger silhouettes throughout life were more likely to experience new-onset depression later in life, while a substantial weight gain at puberty was associated with recurrent depression. From a public health perspective, our results suggest that overweight

1
2
3 or obesity in childhood or in young adulthood can have long-term effects on mental health.

4
5 Greater lifelong nutritional and medical care, especially during childhood, could thus be
6
7
8 valuable in preventing both obesity and depression in adulthood.
9

10 11 12 **ACKNOWLEDGMENTS**

13
14 This work was supported by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Institut de
15
16
17 Cancérologie Gustave Roussy and the Institut National de la Santé et de la Recherche
18
19 Médicale. FP was funded by the French Ministry of Research. FP and GF designed and
20
21
22 conducted the research; AL and FP analyzed data; FP, AL, SM, FCC and GF wrote the paper;
23
24
25 FCC had primary responsibility for final content. All authors approved the final manuscript.

26
27 Competing interests: the authors have no competing interests.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:90.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2163–2196.
3. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737–1748.
4. Doak CM, Wijnhoven TMA, Schokker DF, Visscher TLS, Seidell JC. Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obes Rev* 2012;13:174–191.
5. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:985–1000.
6. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220–229.
7. Wojcik W, Lee W, Colman I, Hardy R, Hotopf M. Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychol Med* 2013;43:1–12.
8. Vasiliadis H-M, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:306–312.
9. Viner RM, Cole TJ. Adult socioeconomic, educational, social, and psychological outcomes of childhood obesity: a national birth cohort study. *BMJ* 2005;330:1354.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

10. Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Läksy K, *et al.* Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:520–527.
11. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Jacques PF, Must A. Adolescent obesity and risk for subsequent major depressive disorder and anxiety disorder: prospective evidence. *Psychosom Med* 2007;69:740–747.
12. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:285–291.
13. Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, *et al.* Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry* 2005;10:842–850.
14. Sánchez-Villegas A, Pimenta AM, Beunza JJ, Guillen-Grima F, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA. Childhood and young adult overweight/obesity and incidence of depression in the SUN project. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1443–1448.
15. Sanchez-Villegas A, Field AE, O'Reilly EJ, Fava M, Gortmaker S, Kawachi I, *et al.* Perceived and actual obesity in childhood and adolescence and risk of adult depression. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:81–86.
16. Fagherazzi G, Guillas G, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Mesrine S. Body shape throughout life and the risk for breast cancer at adulthood in the French E3N cohort. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:29–37.
17. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatrie & psychobiologie* 1989;4:163–166.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

18. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385–401.
19. Sørensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children’s recall of their parents’ weights 15 years earlier. *Int J Obes* 1983;7:115–122.
20. Jones B, Nagin D. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods Research* 2007.
21. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. *Psychological Methods* 1999:139–57.
22. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515–523.
23. Frisco ML, Houle JN, Lippert AM. Weight Change and Depression Among US Young Women During the Transition to Adulthood. *Am J Epidemiol* 2013.
24. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics* 2003;111:851–859.
25. De Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BWJH, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health* 2009;9:14.
26. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007;27:959–985.
27. Duarte CS, Shen S, Wu P, Must A. Maternal depression and child BMI: longitudinal findings from a US sample. *Pediatr Obes* 2012;7:124–133.
28. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C, Baker JL, Sørensen TIA. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS ONE* 2010;5:e11896.
29. De Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010;178:230–235.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

30. Chaiton M, Sabiston C, O'Loughlin J, McGrath JJ, Maximova K, Lambert M. A structural equation model relating adiposity, psychosocial indicators of body image and depressive symptoms among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:588–596.
31. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008–1012.
32. Lucas M, Mekary R, Pan A, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Willett WC, *et al.* Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Epidemiol* 2011;174:1017–1027.
33. Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, *et al.* Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms Over Time: A 10-Year Follow-Up Study of the GAZEL Cohort. *PLoS One* 2012;7.
34. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, *et al.* Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009;90:951–959.
35. Elks CE, Loos RJF, Hardy R, Wills AK, Wong A, Wareham NJ, *et al.* Adult obesity susceptibility variants are associated with greater childhood weight gain and a faster tempo of growth: the 1946 British Birth Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1150–1156.
36. Vliet-Ostaptchouk JV, Snieder H, Lagou V. Gene–Lifestyle Interactions in Obesity. *Current Nutrition Reports* 2012;1:184–196.
37. Huang R-C, de Klerk NH, Smith A, Kendall GE, Landau LI, Mori TA, *et al.* Lifecourse childhood adiposity trajectories associated with adolescent insulin resistance. *Diabetes Care* 2011;34:1019–1025.
38. Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, *et al.* Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010;33:1128–1133.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

39. Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, *et al.* Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.
40. Tehard B, Van Liere MJ, Com Nougue C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1779–1784.

1
2
3 **TABLE AND FIGURE LEGENDS**
4
5
6

7 **Table 1. Characteristics of women according to severe depressive symptoms (CES-D \geq 23)**
8
9 **with or without past psychological disorder, E3N cohort (n = 41 144)**
10

11
12 Abbreviations: s.d., standard deviation; MET, Metabolic equivalent task; BMI, body mass
13 index; MHT, menopausal hormone therapy.
14

15
16 ^aIncludes myocardial infarction, angina pectoris, or stroke
17
18

19
20
21 **Table 2. Association between birth characteristics, Sørensen silhouette categories, and**
22 **new-onset or recurrent depression, E3N cohort (n=41 144)**
23
24

25
26 Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval.
27

28
29 Model adjusted for age; time since menopause (<8, 8-11, 12-17, \geq 17 y.); age at menarche
30 (continuous); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake
31 (kcal/day, continuous); marital status (with a partner, single, divorced or separated,
32 widowed); educational level (\leq 12, 13-14, \geq 15 y. of education); psychological difficulties at
33 work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status
34 (non-smoker, past smoker, current smoker); cycle length (\leq 24, 25-31, \geq 32 days, irregular);
35 number of children (0, 1, 2, \geq 3); type of menopause (natural, artificial); history of cancer
36 (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); sleep
37 duration (\leq 6, >6 hours per night); MHT use (never, past, current)
38
39
40
41
42

43
44 ^aBirth length and birth weight are adjusted for each other in the same model
45
46
47
48

49
50
51
52
53
54
55 **Table 3: Association between categories of body-size trajectory and new-onset or recurrent**
56 **depression, E3N cohort (n=41 144)**
57

58 Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval.
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Model adjusted for age; time since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); age at menarche (continuous); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); cycle length (≤24, 25-31, ≥32 days, irregular); number of children (0, 1, 2, ≥3); type of menopause (natural, artificial); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); sleep duration (≤6, >6 hours per night); MHT use (never, past, current)

* Trajectories corresponded to those presented in Figure 2

Figure 1: Distribution of Sørensen's pictograms selected by women to represent their body size at different ages, E3N cohort

White bars: Silhouette at 8 years; black bars: Silhouette at menarche; grey bars: silhouette at 20-25 years; dotted bars: silhouette at 35-40 years

Figure 2: Body-size trajectories throughout life and estimated group patterns, E3N cohort (N=41 144)

Filled triangles: T1, low body-size until menarche (19.5 % of participants); filled circles: T2, slow increase (29.3 %); filled squares: T3, strong increase at menarche (3.1 %); empty triangles : T4, constantly low (19.5 %); empty circles: T5, constantly moderate (23.4 %); empty squares : T6, constantly high (5.2 %)

Obesity

Table 1: Characteristics of women according to severe depressive symptoms (CES-D \geq 23) with or without past psychological disorder, E3N cohort (n = 41 144)

Characteristic	No depression n = 34 809		New-onset depression n = 2 601		Recurrent depression n = 3 734	
	mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.
Age, years	64.1	6.2	64.5	6.4	63.6	6.0
Number of years since menopause	13.4	7.4	14.1	7.7	13.5	7.5
Age at first menses, years	12.8	1.4	12.8	1.4	12.7	1.4
Non-occupational physical activity, METs/week	62.8	50.8	58.0	50.6	54.7	51.2
Energy intake, kcal/d	2093.6	504.5	2090.2	519.9	2137.5	544.2
BMI (kg/m ²)	23.6	3.7	23.6	4.0	24.2	4.5
	n	%	n	%	n	%
Marital status						
Single	2019	5.8	166	6.4	259	6.9
Married or living with a partner	26529	76.2	1710	65.7	2276	61.0
Widowed	3091	8.9	415	16.0	456	12.2
Separated (or divorced)	3170	9.1	310	11.9	743	19.9
Educational level, years						
<12	3333	9.6	323	12.4	479	12.8
12-14	18199	52.3	1463	56.3	2009	53.8
\geq 15	13277	38.1	815	31.3	1246	33.4
Psychological difficulties at work						
No	6447	18.5	354	13.6	343	9.2
Yes	28362	81.5	2247	86.4	3391	90.8
Alcohol intake, g/d						
Non-consumers	3497	10.0	344	13.2	552	14.8
\leq 10	15167	43.6	1168	44.9	1615	43.2
11-20	7543	21.7	496	19.1	646	17.3
> 20	8602	24.7	593	22.8	921	24.7
Smoking status						
Non-smoker	18913	54.3	1346	51.7	1768	47.3
Past smoker	13699	39.4	1061	40.8	1568	42.0
Current smoker	2197	6.3	194	7.5	398	10.7
Menstrual cycle length at midlife, days						
\leq 24	1525	4.4	153	5.9	241	6.4
25-31	3053	8.8	230	8.8	356	9.5
\geq 32	27502	79.0	1990	76.5	2814	75.4
Irregular cycles	2729	7.8	228	8.8	323	8.7
Number of children						
0	3830	11.0	296	11.4	487	13.0
1	5067	14.6	445	17.1	677	18.1
2	15494	44.5	1160	44.6	1619	43.4
\geq 3	10418	29.9	700	26.9	951	25.5
Type of menopause						
Natural	31675	91.0	2329	89.5	3252	87.1
Artificial	3134	9.0	272	10.5	482	12.9
History of cancer	4490	12.9	378	14.5	552	14.8
History of type 2 diabetes	1349	3.9	135	5.2	235	6.3
History of vascular disease ^a	1087	3.1	137	5.3	204	5.5
Sleep duration \leq 6 hours	4588	13.2	697	26.8	905	24.2
Antidepressant use	808	2.3	206	7.9	1372	36.7

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Use of MHT						
Never	10069	28.9	753	29.0	976	26.1
Past	16694	48.0	1314	50.5	1879	50.3
Current	8046	23.1	534	20.5	879	23.6

Abbreviations: s.d., standard deviation; MET, Metabolic equivalent task; BMI, body mass index; MHT, menopausal hormone therapy.

^aIncludes myocardial infarction, angina pectoris, or stroke

Table 2: Association between birth characteristics, Sorensen silhouette categories, and new-onset or recurrent depression, E3N cohort (n=41 144)

Characteristic	New-onset depression			Recurrent depression		
	Cases n=2601	OR	95%CI	Cases n=3734	OR	95%CI
Birth length						
Unknown	442	1.12	(0.96-1.30)	646	1.07	(0.94-1.23)
Low	233	1.11	(0.95-1.31)	322	1.05	(0.91-1.20)
Middle	1746	1	reference	2449	1	reference
High	180	0.857	(0.73-1.01)	317	1.05	(0.93-1.199)
Birth weight						
Unknown	258	1.03	(0.85-1.244)	412	1.20	(1.02-1.42)
Low	190	1.15	(0.96-1.36)	280	1.22	(1.05-1.41)
Middle	1893	1	reference	2674	1	reference
High	260	1.16	(1.01-1.34)	368	1.11	(0.99-1.25)
Silhouette at 8 years						
1	1391	1.07	(0.96-1.19)	2052	1.07	(0.98-1.18)
2	511	1	reference	757	1	reference
3	343	1.01	(0.87-1.16)	488	0.98	(0.86-1.10)
≥ 4	356	1.34	(1.16-1.55)	437	1.08	(0.95-1.23)
<i>P-trend</i>			0.024			0.402
Silhouette at menarche						
1	577	0.99	(0.89-1.11)	849	1.05	(0.96-1.16)
2	822	1	reference	1158	1	reference
3	575	0.93	(0.83-1.04)	904	1.03	(0.94-1.14)
≥ 4	627	1.17	(1.04-1.30)	823	1.04	(0.94-1.15)
<i>P-trend</i>			0.034			0.974
Silhouette at 20-25 years						
1	275	1.04	(0.91-1.20)	416	1.07	(0.96-1.21)
2	1061	1.00	reference	1569	1	reference
3	854	1.02	(0.92-1.12)	1172	0.93	(0.86-1.01)
≥ 4	411	1.19	(1.06-1.34)	577	1.10	(0.99-1.22)
<i>P-trend</i>			0.058			0.889
Silhouette at 35-40 years						
1-2	819	0.97	(0.88-1.07)	1261	1.10	(1.02-1.19)
3	1095	1	reference	1482	1	reference
4	486	1.01	(0.90-1.13)	704	1.07	(0.97-1.18)
≥ 5	201	1.29	(1.10-1.51)	287	1.27	(1.10-1.46)
<i>P-trend</i>			0.015			0.412

Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval.

Model adjusted for age; time since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); age at menarche (continuous); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); cycle length (≤24, 25-31, ≥32 days, irregular); number of children (0, 1, 2, ≥3); type of menopause (natural, artificial); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); sleep duration (≤ 6, >6 hours per night); MHT use (never, past, current)

^a Birth length and birth weight are adjusted for each other in the same model

Table 3: Association between categories of body-size trajectory and new-onset or recurrent depression, E3N cohort (n=41 144)

Characteristic	New-onset depression			Recurrent depression		
	Cases n=2601	OR	95%CI	Cases n=3734	OR	95%CI
Trajectories*						
T1- low until menarche	538	1.06	(0.93-1.21)	773	1.03	(0.92-1.16)
T2- slow increase	782	1.09	(0.96-1.23)	1153	1.06	(0.95-1.17)
T3- strong increase at menarche	71	1.12	(0.86-1.46)	126	1.27	(1.03-1.56)
T4- constantly low	450	1	reference	674	1	reference
T5- constantly moderate	604	1.10	(0.97-1.25)	819	0.97	(0.87-1.09)
T6- constantly high	156	1.49	(1.22-1.80)	189	1.13	(0.95-1.35)

Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval.

Model adjusted for age; time since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); age at menarche (continuous); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); cycle length (≤24, 25-31, ≥32 days, irregular); number of children (0, 1, 2, ≥3); type of menopause (natural, artificial); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); sleep duration (≤6, >6 hours per night); MHT use (never, past, current)

* Trajectories corresponded to those presented in Figure 2

Obesity

Page 30 of 32

Supplementary Table: Association between categories of body size in adulthood and new-onset or recurrent depression according to BMI at questionnaire completion, E3N cohort (n=41 144).

Characteristic	New-onset depression						Recurrent depression					
	BMI <25 kg/m ²			BMI ≥25 kg/m ²			BMI <25 kg/m ²			BMI ≥25 kg/m ²		
	Cases n=1851	OR	95%CI	Cases n=750	OR	95%CI	Cases n=2417	OR	95%CI	Cases n=1317	OR	95%CI
Body shape at 20-25 years												
1	225	1.07	(0.91-1.24)	50	0.97	(0.70-1.34)	311	1.05	(0.92-1.21)	105	1.23	(0.97-1.56)
2	800	1	reference	261	1	reference	1123	1	reference	446	1	reference
3	587	1.08	(0.97-1.21)	267	0.87	(0.73-1.04)	689	0.90	(0.81-1.00)	483	0.90	(0.78-1.04)
≥ 4	239	1.33	(1.14-1.56)	172	1.01	(0.83-1.24)	294	1.16	(1.01-1.34)	283	0.93	(0.78-1.09)
<i>P-trend</i>			0.006			0.879			0.968			0.034
Body shape at 35-40 years												
1-2	734	0.96	(0.87-1.07)	85	1.02	(0.79-1.31)	1078	1.15	(1.04-1.26)	183	1.29	(1.06-1.56)
3	810	1	reference	285	1	reference	992	1	reference	490	1	reference
4	254	1.17	(1.01-1.36)	232	0.90	(0.75-1.08)	292	1.12	(0.97-1.28)	412	0.90	(0.78-1.04)
≥ 5	53	1.61	(1.20-2.18)	148	1.23	(1.02-1.56)	55	1.35	(1.00-1.82)	232	1.03	(0.87-1.23)
<i>P-trend</i>			0.001			0.249			0.457			0.043

Abbreviations: OR, odds-ratio; CI, confidence interval; BMI, Body mass index. Model adjusted for age; time since menopause (<8, 8-11, 12-17, ≥17 y.); age at menarche (continuous); non-occupational physical activity (MET-h/wk, continuous); energy intake (kcal/day, continuous); marital status (with a partner, single, divorced or separated, widowed); educational level (≤12, 13-14, ≥15 y. of education); psychological difficulties at work (yes, no); alcohol intake (non-consumers,]0-10],]10-20], >20 g/day); tobacco status (non-smoker, past smoker, current smoker); cycle length (≤24, 25-31, ≥32 days, irregular); number of children (0, 1, 2, ≥3); type of menopause (natural, artificial); history of cancer (yes, no); history of type 2 diabetes (yes, no); history of vascular diseases (yes, no); sleep duration (≤ 6, >6 hours per night); MHT use (never, past, current)

Obesity

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

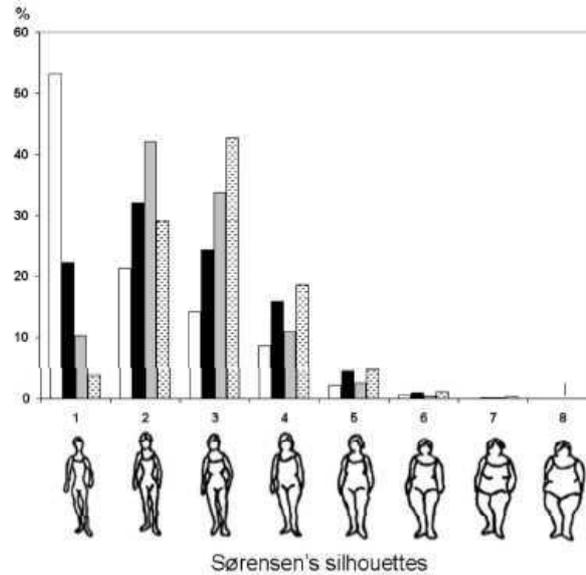


Figure 1: Distribution of Sørensen's pictograms selected by women to represent their body size at different ages, E3N cohort
 White bars: Silhouettes at 8 years; black bars: Silhouettes at menarche; grey bars: silhouettes at 20-25 years; dotted bars: silhouettes at 35-40 years
 246x196mm (96 x 96 DPI)

Obesity

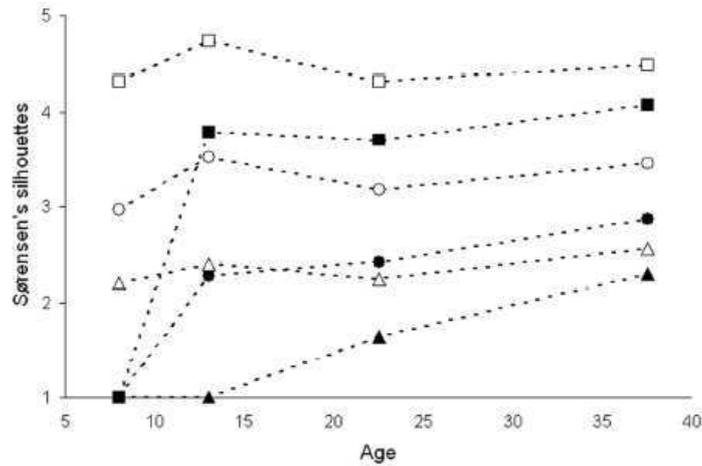


Figure 2: Body-size trajectories throughout life and estimated group patterns, E3N cohort (N=41 144)
 Filled triangles: T1, low body-size until menarche (19.5 % of participants); filled circles: T2, slow increase (29.3 %); filled squares: T3, strong increase at menarche (3.1 %); empty triangles: T4, constantly low (19.5 %); empty circles: T5, constantly moderate (23.4 %); empty squares: T6, constantly high (5.2 %)
 186x126mm (96 x 96 DPI)

REFERENCES

1. OMS. Définition de la dépression. At <http://www.who.int/topics/depression/fr/>
2. Heo M, Murphy CF, Fontaine KR, Bruce ML, Alexopoulos GS. Population projection of US adults with lifetime experience of depressive disorder by age and sex from year 2005 to 2050. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1266–1270.
3. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241–1243.
4. Tiemeier H, Breteler MMB, Hofman A, Stijnen T. A multivariate score objectively assessed health of depressed elderly. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1134–1141.
5. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis* 2005;2:A14.
6. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851–858.
7. Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *General Hospital Psychiatry* 2004;26:13–17.
8. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients: Results from the medical outcomes study. *JAMA* 1989;262:914–919.
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2163–2196.
10. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics* 2007;25:7–24.
11. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9:87–98.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington DC; 2013.
13. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993.
14. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624–629.
15. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069–1077.

REFERENCES

16. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR: 4th Edition Text Revision*. Washington,DC, American Psychiatric Association Pub
17. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:90.
18. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, *et al.* Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety* 2010;27:351–364.
19. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, *et al.* [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* 2005;31:182–194.
20. Beck F., Guilbert P., Gautier A. (dir.). (2007) *Baromètre santé 2005 Attitudes et comportements de santé*. Saint-Denis, INPES, coll. Baromètres santé.
21. Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P. *La dépression en France Enquête Anadep 2005*.
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56–62.
23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–389.
24. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
25. Scogin F, Beutler L, Corbishley A, Hamblin D. Reliability and validity of the short form Beck Depression Inventory with older adults. *J Clin Psychol* 1988;44:853–857.
26. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–597.
27. Zung WW. A Self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63–70.
28. Goldberg, D.P. and Williams, P. (1988) *A user's guide to the General Health Questionnaire*. NFER-Nelson, Windsor.
29. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385–401.
30. Radloff, L.S., & Teri, L. (1986). *Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression scale with older adults*. In Brink, T.L. (Ed.), *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. New-York: The Haworth Press Inc.
31. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatrie & psychobiologie* 1989;4:163–166.

REFERENCES

32. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37–49.
33. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:173–178.
34. Van Marwijk HW, Wallace P, de Bock GH, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Evaluation of the feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *Br J Gen Pract* 1995;45:195–199.
35. Bourque P, Blanchard L, Vézina J. Étude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement* 1990;9:348–355.
36. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale* 1997;23:91–99.
37. Cohidon C, Santin G, Imbernon E, Goldberg M. Working conditions and depressive symptoms in the 2003 decennial health survey: the role of the occupational category. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:1135–1147.
38. Zis AP, Goodwin FK. Major affective disorder as a recurrent illness: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:835–839.
39. Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull* 1988;104:84–96.
40. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010;122:184–191.
41. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Lee BH, Bienvenu OJ, *et al.* Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:513–520.
42. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, *et al.* Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:425–433.
43. Organisation de coopération et de développement économique (OCDE). Health at a Glance: Europe 2012. OCDE.
44. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, *et al.* Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale* 2005;31:195–206.
45. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, *et al.* Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004:47–54.

REFERENCES

46. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004;82:858–866.
47. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, *et al.* Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;55–64.
48. Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *New England Journal of Medicine* 2008;358:55–68.
49. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:51–71.
50. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 6:4–6.
51. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12:331–359.
52. Fabbri C, Marsano A, Serretti A. Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets* 2013;14:531–548.
53. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, *et al.* Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1209–1216.
54. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819–1834.
55. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47–53.
56. Gao S-F, Bao A-M. Corticotropin-releasing hormone, glutamate, and γ -aminobutyric acid in depression. *Neuroscientist* 2011;17:124–144.
57. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64:238–258.
58. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089–1093.
59. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64:527–532.
60. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1275–1286.

REFERENCES

61. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, *et al.* Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:617–626.
62. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846–856.
63. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997;154:1497–1503.
64. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull* 2012;101:127–145.
65. Lee R, Geraciotti TD Jr, Kasckow JW, Coccaro EF. Childhood trauma and personality disorder: positive correlation with adult CSF corticotropin-releasing factor concentrations. *Am J Psychiatry* 2005;162:995–997.
66. Watson S, Owen BM, Gallagher P, Hearn AJ, Young AH, Ferrier IN. Family history, early adversity and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: Mediation of the vulnerability to mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3:647.
67. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995;62:340–347.
68. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24–31.
69. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:891–909.
70. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46–56.
71. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732–741.
72. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, *et al.* Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961–966.
73. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, *et al.* Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643–652.
74. Miller AH. Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun* 2009;23:149–158.
75. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:64–102.

REFERENCES

76. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552–1562.
77. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:322–327.
78. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006;60:84–92.
79. Breen G, Webb BT, Butler AW, van den Oord EJCG, Tozzi F, Craddock N, *et al.* A genome-wide significant linkage for severe depression on chromosome 3: the depression network study. *Am J Psychiatry* 2011;168:840–847.
80. Pergadia ML, Glowinski AL, Wray NR, Agrawal A, Saccone SF, Loukola A, *et al.* A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families. *Am J Psychiatry* 2011;168:848–852.
81. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, *et al.* Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003;73:1271–1281.
82. McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, *et al.* Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum Mol Genet* 2005;14:3337–3345.
83. Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR Jr, Scheftner WA, Weissman MM, *et al.* Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2004;74:1154–1167.
84. Levinson DF, Evgrafov OV, Knowles JA, Potash JB, Weissman MM, Scheftner WA, *et al.* Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): significant linkage on chromosome 15q25-q26 after fine mapping with single nucleotide polymorphism markers. *Am J Psychiatry* 2007;164:259–264.
85. López León S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, Claes S, Van Broeckhoven C, van Duijn CM. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2005;57:999–1003.
86. López-León S, Janssens ACJW, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, *et al.* Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:772–785.
87. Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PAM, Janzing JGE, Arias-Vásquez A, Buitelaar JK, *et al.* Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 2010;15:260–271.
88. Sullivan PF, de Geus EJC, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, *et al.* Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry* 2009;14:359–375.
89. Shyn SI, Shi J, Kraft JB, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, *et al.* Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry* 2011;16:202–215.

REFERENCES

90. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:73–83.
91. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–389.
92. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444–454.
93. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:245–254.
94. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:124–137.
95. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342–348.
96. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, Micale V, Bockmühl Y, Fischer D, *et al.* Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 2009;12:1559–1566.
97. Melas PA, Wei Y, Wong CCY, Sjöholm LK, Åberg E, Mill J, *et al.* Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1513–1528.
98. Chang-Quan H, Xue-Mei Z, Bi-Rong D, Zhen-Chan L, Ji-Rong Y, Qing-Xiu L. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age Ageing* 2010;39:23–30.
99. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383–2390.
100. Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 2004;81:1–16.
101. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:872–880.
102. McCullough JP Jr, Klein DN, Borian FE, Howland RH, Riso LP, Keller MB, *et al.* Group comparisons of DSM-IV subtypes of chronic depression: validity of the distinctions, part 2. *J Abnorm Psychol* 2003;112:614–622.
103. Angst J, Gamma A, Rössler W, Ajdacic V, Klein DN. Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disord* 2009;115:112–121.
104. Murphy JA, Byrne GJ. Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of Chronic Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2012;139:172–180.

REFERENCES

105. Satyanarayana S, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Prevalence and correlates of chronic depression in the Canadian community health survey: mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2009;54:389–398.
106. Mondimore FM, Zandi PP, MacKinnon DF, McInnis MG, Miller EB, Schweizer B, *et al.* A comparison of the familiarity of chronic depression in recurrent early-onset depression pedigrees using different definitions of chronicity. *J Affect Disord* 2007;100:171–177.
107. Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J Affect Disord* 2007;101:57–63.
108. Honkalampi K, Hintikka J, Haatainen K, Koivumaa-Honkanen H, Tanskanen A, Viinamäki H. Adverse childhood experiences, stressful life events or demographic factors: which are important in women's depression? A 2-year follow-up population study. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:627–632.
109. Wiersma JE, Hovens JGFM, van Oppen P, Giltay EJ, van Schaik DJF, Beekman ATF, *et al.* The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry* 2009;70:983–989.
110. Schilling EA, Aseltine RH Jr, Gore S. Adverse childhood experiences and mental health in young adults: a longitudinal survey. *BMC Public Health* 2007;7:30.
111. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, *et al.* Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 1997;277:1362–1368.
112. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl* 1996;20:7–21.
113. Goodman E, Slap GB, Huang B. The public health impact of socioeconomic status on adolescent depression and obesity. *Am J Public Health* 2003;93:1844–1850.
114. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL. Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *Int J Epidemiol* 2002;31:359–367.
115. Bidzińska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 1984;144:161–166.
116. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:661–669.
117. Sowislo JF, Orth U. Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Bull* 2013;139:213–240.
118. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53:891–895.
119. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2003;157:98–112.

REFERENCES

120. Melchior M, Chastang J-F, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, *et al.* Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol Psychiatry* 2013;18:112–121.
121. Kosidou K, Dalman C, Lundberg M, Hallqvist J, Isacson G, Magnusson C. Socioeconomic status and risk of psychological distress and depression in the Stockholm Public Health Cohort: A population-based study. *Journal of Affective Disorders* 2011;134:160–167.
122. Wang JL, Schmitz N, Dewa CS. Socioeconomic status and the risk of major depression: the Canadian National Population Health Survey. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:447–452.
123. Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2008;65:438–445.
124. Westerlund H, Vahtera J, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Pentti J, Melchior M, *et al.* Effect of retirement on major chronic conditions and fatigue: French GAZEL occupational cohort study. *BMJ* 2010;341:c6149.
125. Oksanen T, Vahtera J, Westerlund H, Pentti J, Sjösten N, Virtanen M, *et al.* Is Retirement Beneficial for Mental Health?: Antidepressant Use Before and After Retirement. *Epidemiology* 2011;22:553–559.
126. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, *et al.* Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004366.
127. Ku P-W, Fox KR, Chen L-J, Chou P. Physical activity and depressive symptoms in older adults: 11-year follow-up. *Am J Prev Med* 2012;42:355–362.
128. Quirk SE, Williams LJ, O’Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, *et al.* The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2013;13:175.
129. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106:906–914.
130. Mendelsohn C. Smoking and depression--a review. *Aust Fam Physician* 2012;41:304–307.
131. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:3–17.
132. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85–96.
133. Zhang C-Y, Chen J, Yin D-C, Lin S-X. The Contribution of 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 to the Estradiol-Estrone Ratio in Estrogen-Sensitive Breast Cancer Cells. *PLoS ONE* 2012;7:e29835.
134. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, *et al.* Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal

REFERENCES

- women with different estrogen status. Virgilio-Menopause-Health Group. *Metab Clin Exp* 1997;46:5–9.
135. McEwen BS, Milner TA. Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Res Rev* 2007;55:343–355.
 136. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev* 2010;62:155–198.
 137. Osterlund MK. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1136–1144.
 138. Gundlach C, Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and -B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;160:271–282.
 139. Smith LJ, Henderson JA, Abell CW, Bethea CL. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2035–2045.
 140. Gundlach C, Alves SE, Clark JA, Pai L-Y, Schaeffer JM, Rohrer SP. Estrogen receptor-beta regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe. *Biol Psychiatry* 2005;57:938–942.
 141. Sanchez RL, Reddy AP, Centeno ML, Henderson JA, Bethea CL. A second tryptophan hydroxylase isoform, TPH-2 mRNA, is increased by ovarian steroids in the raphe region of macaques. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;135:194–203.
 142. Andrade TGCS, Nakamuta JS, Avanzi V, Graeff FG. Anxiolytic effect of estradiol in the median raphe nucleus mediated by 5-HT1A receptors. *Behav Brain Res* 2005;163:18–25.
 143. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience* 2013;239:271–279.
 144. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003;74:67–83.
 145. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:331–343.
 146. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988;33:340–346.
 147. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:316–323.
 148. Bromberger JT, Schott LL, Matthews KA, Kravitz HM, Randolph JF Jr, Harlow S, *et al.* Association of past and recent major depression and menstrual characteristics in midlife: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012;19:959–966.

REFERENCES

149. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB, Gierach G, West SG. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues* 2004;14:235–241.
150. Barron ML, Flick LH, Cook CA, Homan SM, Campbell C. Associations between psychiatric disorders and menstrual cycle characteristics. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22:254–265.
151. Gilbert Evans SE, Ross LE, Sellers EM, Purdy RH, Romach MK. 3alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors during pregnancy and the postpartum period. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:268–279.
152. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;103:698–709.
153. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:924–930.
154. Novaes C, Almeida OP, de Melo NR. Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric* 1998;1:264–270.
155. Morse CA, Dudley E, Guthrie J, Dennerstein L. Relationships between premenstrual complaints and perimenopausal experiences. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998;19:182–191.
156. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:157–162.
157. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:133–137.
158. Ancelin M-L, Scali J, Ritchie K. Hormonal therapy and depression: are we overlooking an important therapeutic alternative? *J Psychosom Res* 2007;62:473–485.
159. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, *et al.* Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874–878.
160. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012;97:843–851.
161. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 2006;26:10332–10348.
162. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women’s Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007;13:559–565.

REFERENCES

163. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003–1013.
164. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, *et al.* Psychologic Distress and Natural Menopause: A Multiethnic Community Study. *Am J Public Health* 2001;91:1435–1442.
165. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62–70.
166. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, *et al.* Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267–272.
167. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y-F, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41:1879–1888.
168. Cohen LS SC. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385–390.
169. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375–382.
170. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, *et al.* Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002;9:392–398.
171. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:31–35.
172. Ryan J, Burger H, Szoeki C, Lehert P, Ancelin M-L, Dennerstein L. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:509–517.
173. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women’s Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214–220.
174. Soares CN. Can depression be a menopause-associated risk? *BMC Med* 2010;8:79.
175. Llana P, García-Portilla MP, Llana-Suárez D, Armott B, Pérez-López FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012;71:120–130.
176. Ryan J, Carrière I, Scali J, Ritchie K, Ancelin M-L. Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1203–1218.
177. Unsal A, Tozun M, Ayranci U. Prevalence of depression among postmenopausal women and related characteristics. *Climacteric* 2011;14:244–251.

REFERENCES

178. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29–36.
179. Bleil ME, Adler NE, Pasch LA, Sternfeld B, Gregorich SE, Rosen MP, *et al.* Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? *Menopause* 2012;19:1176–1185.
180. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, *et al.* Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:39–48.
181. Rohl J, Kjerulff K, Langenberg P, Steege J. Bilateral oophorectomy and depressive symptoms 12 months after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:22.e1–5.
182. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, Thurston RC, Lewis TT, Khalil N, *et al.* Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol* 2012;119:935–941.
183. Mantani A, Yamashita H, Fujikawa T, Yamawaki S. Higher incidence of hysterectomy and oophorectomy in women suffering from clinical depression: Retrospective chart review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010;64:95–98.
184. Harsh V, Meltzer-Brody S, Rubinow DR, Schmidt PJ. Reproductive aging, sex steroids, and mood disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17:87–102.
185. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243–249.
186. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women’s Health Study. *Menopause* 2008;15:223–232.
187. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, *et al.* Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598–607.
188. Sturdee DW. The menopausal hot flush--anything new? *Maturitas* 2008;60:42–49.
189. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005;366:409–421.
190. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164–1167.
191. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167–1170.

REFERENCES

192. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458–461.
193. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
194. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
195. Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1099–1106.
196. Selby P, McGarrigle HH, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:241–249.
197. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Traitement hormonal substitutif de la ménopause.*; 2005.
198. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
199. Fournier A, Kernaleguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 2011;18:219–223.
200. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:189–212.
201. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, *et al.* Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–420.
202. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529–534.
203. Demetrio FN, Rennó J Jr, Gianfaldoni A, Gonçalves M, Halbe HW, Filho AHGV, *et al.* Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:479–486.
204. Whooley MA, Grady D, Cauley JA. Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *J Gen Intern Med* 2000;15:535–541.

REFERENCES

205. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406–412.
206. Newhouse PA, Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, Sites CK, Benkelfat C, *et al.* Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1514–1527.
207. Baksu B, Baksu A, Göker N, Citak S. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? A randomized controlled trial. *Maturitas* 2009;62:140–145.
208. Burnam MA, Wells KB, Leake B, Landsverk J. Development of a brief screening instrument for detecting depressive disorders. *Med Care* 1988;26:775–789.
209. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287:591–597.
210. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–1854.
211. Tuunainen A, Langer RD, Klauber MR, Kripke DF. Short version of the CES-D (Burnam screen) for depression in reference to the structured psychiatric interview. *Psychiatry Res* 2001;103:261–270.
212. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, *et al.* Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.
213. Scali J, Ryan J, Carrière I, Dartigues J-F, Tavernier B, Ritchie K, *et al.* A prospective study of hormone therapy and depression in community-dwelling elderly women: the Three City Study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1673–1679.
214. McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, Fan NC, Mancini DA, Fulton KA, *et al.* Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* 2005;172:57–59.
215. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–163.
216. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13–21.
217. Organisation mondiale de la Santé (2009) Obésité et surpoids. Aide mémoire n°311.WHO.
218. Obépi-Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2009. France.
219. Lioret S, Touvier M, Dubuisson C, Dufour A, Calamassi-Tran G, Lafay L, *et al.* Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1092–1100.

REFERENCES

220. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, *et al.* Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–429.
221. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–1575.
222. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226–231.
223. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie J-M, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–767.
224. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–1274.
225. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, *et al.* Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2003;79:1335–1340.
226. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:604–610.
227. Goss AM, Darnell BE, Brown MA, Oster RA, Gower BA. Longitudinal associations of the endocrine environment on fat partitioning in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:939–944.
228. Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, Lukanova A, Becker S, Kaaks R, *et al.* Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1088–1095.
229. Kongnyuy EJ, Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
230. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–554.
231. Yüksel H, Odabaşı AR, Demircan S, Karul A, Kozaci LD, Köseoğlu K, *et al.* Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–387.
232. Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and body composition--a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005;82:651–656.
233. Gibson EL. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. *Physiol Behav* 2006;89:53–61.

REFERENCES

234. Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:159–165.
235. Cartwright M, Wardle J, Steggle N, Simon AE, Croker H, Jarvis MJ. Stress and dietary practices in adolescents. *Health Psychol* 2003;22:362–369.
236. Sanchez-Villegas A, Field AE, O'Reilly EJ, Fava M, Gortmaker S, Kawachi I, *et al.* Perceived and actual obesity in childhood and adolescence and risk of adult depression. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:81–86.
237. Romaguera D, Norat T, Vergnaud A-C, Mouw T, May AM, Agudo A, *et al.* Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr* 2010;92:912–921.
238. Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr* 2009;139:1728–1737.
239. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392–2404.
240. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci* 2013;7.
241. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong M-L, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 2006;11:892–902.
242. Mujica-Parodi LR, Renelique R, Taylor MK. Higher body fat percentage is associated with increased cortisol reactivity and impaired cognitive resilience in response to acute emotional stress. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:157–165.
243. Pasquali R. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264:20–35.
244. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:881–891.
245. De Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010;178:230–235.
246. Kim E, Song JH, Hwang J-Y, Ahn K, Kim J, Koh YH, *et al.* Obesity and depressive symptoms in elderly Koreans: evidence for the “Jolly Fat” hypothesis from the Ansan Geriatric (AGE) Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:231–234.
247. Ho RCM, Niti M, Kua EH, Ng T-P. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and depressive symptoms in Chinese elderly: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:401–408.
248. Wit LM de, Straten A van, Herten M van, Penninx BW, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health* 2009;9:14.

REFERENCES

249. Rivenes AC, Harvey SB, Mykletun A. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *J Psychosom Res* 2009;66:269–275.
250. Ma J, Xiao L. Obesity and depression in US women: results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:347–353.
251. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220–229.
252. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev* 2011;12:e438–453.
253. Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, *et al.* Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:595–602.
254. Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Läksy K, *et al.* Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:520–527.
255. Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice* 2011;5:e267–e278.
256. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, *et al.* Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171–1180.
257. Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman ATF, Brenes GA, Newman AB, Satterfield S, *et al.* Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of older men and women. *J Clin Psychiatry* 2010;71:391–399.
258. Everson-Rose SA, Lewis TT, Karavolos K, Dugan SA, Wesley D, Powell LH. Depressive symptoms and increased visceral fat in middle-aged women. *Psychosom Med* 2009;71:410–416.
259. Wojcik W, Lee W, Colman I, Hardy R, Hotopf M. Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychol Med* 2013;43:1–12.
260. Vasiliadis H-M, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:306–312.
261. Viner RM, Cole TJ. Adult socioeconomic, educational, social, and psychological outcomes of childhood obesity: a national birth cohort study. *BMJ* 2005;330:1354.
262. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Jacques PF, Must A. Adolescent obesity and risk for subsequent major depressive disorder and anxiety disorder: prospective evidence. *Psychosom Med* 2007;69:740–747.

REFERENCES

263. Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, *et al.* Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry* 2005;10:842–850.
264. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:285–291.
265. Sánchez-Villegas A, Pimenta AM, Beunza JJ, Guillen-Grima F, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA. Childhood and young adult overweight/obesity and incidence of depression in the SUN project. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1443–1448.
266. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260–1268.
267. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–5143.
268. World Health Organisation (2000) *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organisation.
269. Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. *Am J Epidemiol* 2010;172:1166–1180.
270. Clavel-Chapelon F, Guillas G, Tondeur L, Kernaleguen C, Boutron-Ruault M-C. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2010;126:2984–2990.
271. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, *et al.* Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003;77:379–384.
272. Sørensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* 1983;7:115–122.
273. Tehard B, Van Liere MJ, Com Nougue C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1779–1784.
274. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–310.
275. Tehranifar P, Liao Y, Flom JD, Terry MB. Validity of self-reported birth weight by adult women: sociodemographic influences and implications for life-course studies. *Am J Epidemiol* 2009;170:910–917.
276. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, *et al.* Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498–504.

REFERENCES

277. Van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S128–136.
278. Lucas F, Niravong M, Villeminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 1995;8:65–74.
279. Radloff L, Locke B. The Community Mental Health Assessment Survey and CES-D scale. In: Weissman MM, Myers JK, eds *Community Surveys of Psychiatric Disorders New Brunswick, NJ: Rutgers University Press* 1986:177–187.
280. Husaini BA, Neff JA. Characteristics of life events and psychiatric impairment in rural communities. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:159–166.
281. Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJN, Welch PG, Abrams MP, Robinson T, et al. The center for epidemiologic studies depression scale: a review with a theoretical and empirical examination of item content and factor structure. *PLoS ONE* 2013;8:e58067.
282. Wahrendorf M, Ribet C, Zins M, Siegrist J. Social productivity and depressive symptoms in early old age-results from the GAZEL study. *Aging Ment Health* 2008;12:310–316.
283. Dozeman E, van Schaik DJF, van Marwijk HWJ, Stek ML, van der Horst HE, Beekman ATF. The center for epidemiological studies depression scale (CES-D) is an adequate screening instrument for depressive and anxiety disorders in a very old population living in residential homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:239–246.
284. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515–523.
285. Kline P. (1999) *The handbook of psychological testing* (2nd ed.). London: Routledge.
286. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:823–827.
287. Williams KE, Marsh WK, Rasgon NL. Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research. *Hum Reprod Update* 2007;13:607–616.
288. Sagsöz N, Oguztürk O, Bayram M, Kamaci M. Anxiety and depression before and after the menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:199–202.
289. Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW. Early life menstrual characteristics and pregnancy experiences among women with and without major depression: the Harvard study of moods and cycles. *J Affect Disord* 2004;79:167–176.
290. Louis GMB, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril* 2011;95:2184–2189.
291. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563–568.

REFERENCES

292. Stahl SM. Vasomotor symptoms and depression in women, part I. Role of vasomotor symptoms in signaling the onset or relapse of a major depressive episode. *J Clin Psychiatry* 2009;70:11–12.
293. Strauss JR. The reciprocal relationship between menopausal symptoms and depressive symptoms: A 9-year longitudinal study of American women in midlife. *Maturitas* 2011;70:302–306.
294. Chen M-H, Su T-P, Li C-T, Chang W-H, Chen T-J, Bai Y-M. Symptomatic menopausal transition increases the risk of new-onset depressive disorder in later life: a nationwide prospective cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 2013;8:e59899.
295. Fitzpatrick LA, Pace C, Wiita B. Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional survey. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:381–387.
296. Hess R, Colvin A, Avis NE, Bromberger JT, Schocken M, Johnston JM, *et al.* The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008;15:422–428.
297. Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, Crosignani P, Nappi C, Serra GB, *et al.* Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. *Maturitas* 2002;42:267–280.
298. Kornstein SG, Young EA, Harvey AT, Wisniewski SR, Barkin JL, Thase ME, *et al.* The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause* 2010;17:828–839.
299. Zanardi R, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:400–405.
300. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Associations between psychological well-being, mental health, and hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women: results of two population-based studies. *Menopause* 2012.
301. Scali J, Ryan J, Carrière I, Dartigues J-F, Tavernier B, Ritchie K, *et al.* A prospective study of hormone therapy and depression in community-dwelling elderly women: the Three City Study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1673–1679.
302. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:161–169.
303. Fournier A. Should transdermal rather than oral estrogens be used in menopausal hormone therapy? A review. *Menopause Int* 2010;16:23–32.
304. Bardel A, Wallander MA, Svärdsudd K. Hormone replacement therapy and symptom reporting in menopausal women: a population-based study of 35–65-year-old women in mid-Sweden. *Maturitas* 2002;41:7–15.

REFERENCES

305. Banks E, Beral V, Cameron R, Hogg A, Langley N, Barnes I, *et al.* Agreement between general practice prescription data and self-reported use of hormone replacement therapy and treatment for various illnesses. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:357–363.
306. Sandini L, Pentti K, Tuppurainen M, Kröger H, Honkanen R. Agreement of self-reported estrogen use with prescription data: an analysis of women from the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Menopause* 2008;15:282–289.
307. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;316:104–108.
308. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:1–14.
309. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–2180.
310. Kivimäki M, Lawlor DA, Singh-Manoux A, Batty GD, Ferrie JE, Shipley MJ, *et al.* Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ* 2009;339:b3765.
311. Jasienska G, Ziomkiewicz A, Górkiwicz M, Pajak A. Body mass, depressive symptoms and menopausal status: an examination of the “Jolly Fat” hypothesis. *Womens Health Issues* 2005;15:145–151.
312. De Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BWJH, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health* 2009;9:14.
313. Zhao G, Ford ES, Dhingra S, Li C, Strine TW, Mokdad AH. Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:257–266.
314. Needham BL, Epel ES, Adler NE, Kiefe C. Trajectories of change in obesity and symptoms of depression: the CARDIA study. *Am J Public Health* 2010;100:1040–1046.
315. Kawada T, Inagaki H, Wakayama Y, Katsumata M, Li Q, Li Y-J, *et al.* Depressive state and subsequent weight gain in workers: A 4-year follow-up study. *Work* 2011;38:123–127.
316. Koster A, van Gool CH, Kempen GIJM, Penninx BWJH, Lee JS, Rubin SM, *et al.* Late-life depressed mood and weight change contribute to the risk of each other. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:236–244.
317. Søltøft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res* 2009;18:1293–1299.
318. Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman ATF, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, *et al.* Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1386–1393.
319. Hamer M, Batty GD, Kivimäki M. Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Mol Psychiatry* 2012;17:940–945.

REFERENCES

320. Mond J, Rodgers B, Hay P, Owen C. Mental health impairment in underweight women: do body dissatisfaction and eating-disordered behavior play a role? *BMC Public Health* 2011;11:547.
321. Geliebter A, Aversa A. Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. *Eat Behav* 2003;3:341–347.
322. Parker G, Brotchie H. Mood effects of the amino acids tryptophan and tyrosine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;124:417–426.
323. Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A, *et al.* Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS ONE* 2012;7:e36889.
324. Azarbad L, Gonder-Frederick L. Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:423–440.
325. Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, *et al.* Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:1363–1376.
326. Afari N, Noonan C, Goldberg J, Roy-Byrne P, Schur E, Golnari G, *et al.* Depression and obesity: do shared genes explain the relationship? *Depress Anxiety* 2010;27:799–806.
327. Schur E, Godfrey KM, Dansie E, Buchwald D, Pagoto S, Afari N. Can familial factors account for the association of body mass index with poor mental health in men or women? *Gen Hosp Psychiatry* 2013.
328. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, *et al.* Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009;90:951–959.
329. Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, *et al.* Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms Over Time: A 10-Year Follow-Up Study of the GAZEL Cohort. *PLoS One* 2012;7.
330. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:949–959.
331. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91:449–458.
332. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schrage M, *et al.* Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:151–159.
333. Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* 2010;91:275–299.
334. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. *Psychological Methods* 1999:139–57.

REFERENCES

335. Jones B, Nagin D. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods Research* 2007.
336. Frisco ML, Houle JN, Lippert AM. Weight Change and Depression Among US Young Women During the Transition to Adulthood. *Am J Epidemiol* 2013.
337. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics* 2003;111:851–859.
338. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007;27:959–985.
339. Duarte CS, Shen S, Wu P, Must A. Maternal depression and child BMI: longitudinal findings from a US sample. *Pediatr Obes* 2012;7:124–133.
340. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C, Baker JL, Sørensen TIA. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS ONE* 2010;5:e11896.
341. Chaiton M, Sabiston C, O’Loughlin J, McGrath JJ, Maximova K, Lambert M. A structural equation model relating adiposity, psychosocial indicators of body image and depressive symptoms among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:588–596.
342. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008–1012.
343. Lucas M, Mekary R, Pan A, Mirzaei F, O’Reilly EJ, Willett WC, *et al.* Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Epidemiol* 2011;174:1017–1027.
344. Elks CE, Loos RJF, Hardy R, Wills AK, Wong A, Wareham NJ, *et al.* Adult obesity susceptibility variants are associated with greater childhood weight gain and a faster tempo of growth: the 1946 British Birth Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1150–1156.
345. Vliet-Ostaptchouk JV, Snieder H, Lagou V. Gene–Lifestyle Interactions in Obesity. *Current Nutrition Reports* 2012;1:184–196.
346. Huang TL. Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer’s disease: a critical review and evaluation of the literature. *J Alzheimers Dis* 2010;21:673–690.
347. Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, *et al.* Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010;33:1128–1133.
348. Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, *et al.* Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.