



**HAL**  
open science

# Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique : Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N

Marine Azevedo da Silva

## ► To cite this version:

Marine Azevedo da Silva. Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique : Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV085 . tel-01745163

**HAL Id: tel-01745163**

**<https://theses.hal.science/tel-01745163>**

Submitted on 28 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLV085

**THESE DE DOCTORAT**  
DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A  
L'UNIVERSITE DE VERSAILLES ST-QUENTIN-EN-YVELINES

ECOLE DOCTORALE N°570  
Santé Publique

Spécialité du doctorat : Santé Publique – Epidémiologie

Par  
**Marine AZEVEDO DA SILVA**

**Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique :  
Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N**

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 27 septembre 2016

Composition du Jury :

Joël ANKRI	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Université Paris-Saclay / Hôpital Sainte Périne	Président
Eric BRUCKERT	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Université Sorbonne Paris Cité / Hôpital Pitié-Salpêtrière	Rapporteur
Marie TOURNIER	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Université de Bordeaux / Centre Hospitalier Charles Perrens	Rapporteur
Olivier GRIMAUD	Professeur des Universités Université Sorbonne Paris Cité	Examineur
Hermann NABI	Chargé de Recherche Université Paris-Saclay / INSERM U.1018	Directeur de thèse



# Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique

Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N

Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat  
de l'Université Paris-Saclay en Santé Publique – Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue publiquement par

**Marine AZEVEDO DA SILVA**

Thèse dirigée par

**Hermann NABI**

Thèse préparée au sein de l'Unité INSERM 1018

Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP)

Equipe Vieillessement

Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16

16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif, France

Thèse financée par une bourse doctorale de l'Ecole Doctorale de Santé Publique (EDSP) et de l'Université de  
Versailles St-Quentin-en-Yvelines



**Titre :** Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique : Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N

**Mots clés:** Antidépresseurs ; risque cardiométabolique ; diabète de type II ; pharmaco-épidémiologie ; étude de cohorte prospective.

**Résumé :**

Les antidépresseurs figurent parmi les médicaments les plus prescrits dans les pays industrialisés, incluant la France. L'utilisation croissante de ces médicaments dans la population générale suscite de multiples préoccupations quant à leurs effets indésirables sur la santé des populations. Plusieurs travaux de recherche se sont récemment intéressés à l'impact de l'utilisation prolongée de ces médicaments sur le risque cardiométabolique. Toutefois, les résultats produits sont contradictoires, limités et ne concernaient pas la population Française.

L'objectif général de ce travail de thèse consiste donc à étudier, à partir des données de deux grandes cohortes françaises (E3N et D.E.S.I.R.), l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique, en essayant d'en comprendre les mécanismes sous-jacents.

La première étude a montré que l'utilisation d'antidépresseurs était associée à un risque accru de diabète de type II. Cependant, l'association était évidente uniquement chez les femmes qui avaient plus de consultations médicales au cours des douze derniers mois. Les résultats de la seconde étude n'ont montré aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les marqueurs physio-biologiques qui caractérisent le diabète tels que : la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à l'insuline. Enfin la troisième étude de ce travail de thèse a mis en évidence un risque accru de syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs même si l'effet semblait se potentialiser chez les hommes uniquement. Les résultats de ces études apportent des éléments en faveur de l'hypothèse d'un biais de détection pour expliquer l'association observée entre utilisation d'antidépresseurs et diabète.

Ce travail de thèse a permis de clarifier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte et le risque cardiométabolique. Les implications scientifiques, cliniques et de santé publique sont discutées.

**Title:** Antidepressant medication use and cardiometabolic risk : Analysis of French D.E.S.I.R. and E3N cohort studies

**Keywords:** Antidepressant; cardiometabolic risk; type II diabetes; pharmacoepidemiology; prospective cohort study.

**Abstract:**

Antidepressants are among the most frequently prescribed medications in industrialized countries, including France. The increasing use of antidepressants in the general population has led to concerns about their adverse effects on health. Recently, important research work has focused on the impact of the prolonged use of antidepressants on cardiometabolic risk. However, the results produced were conflicting, limited and were not based on French population.

The general objective of this thesis is therefore to study, based on data from two large French cohorts (E3N and D.E.S.I.R.), the association between the use of antidepressant drugs and cardiometabolic risk, with the ambition to understand the underlying mechanisms.

The first study showed antidepressant medication use to be associated with an increased risk of type II diabetes. However, this association was evident only in women with more medical visits in the last twelve months. The results of the second study shows no association between antidepressant medication use and physio-biological markers that characterize diabetes such as fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity. Finally, the third study showed an increased risk of metabolic syndrome among users of antidepressants, although the effect was apparent in men only. The results of these studies provide evidence supporting the hypothesis of a detection bias to explain the observed association between antidepressants use and diabetes.

This work has helped to clarify the association between the use of antidepressants in adults and cardiometabolic risk. The scientific, clinical and public health implications are discussed.



# REMERCIEMENTS





L'aboutissement de cette thèse résulte de trois années de travail au cours desquelles j'ai eu la chance de bénéficier des conseils, du soutien et de la bonne humeur de nombreuses personnes que je souhaite sincèrement remercier.

J'adresse avant tout d'innombrables remerciements à mon Directeur de thèse, Hermann Nabi, pour m'avoir fait découvrir et partager sa vision de ce vaste monde qu'est la Recherche, et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail. Je souhaite lui témoigner toute ma reconnaissance pour ses encouragements, son expérience, son expertise, sa bienveillance et sa disponibilité qui ont permis de mener à bien cette thèse et de maintenir des conditions de travail exemplaires. Je lui exprime ici ma profonde gratitude et toute l'estime que je lui porte.

Je tiens à remercier tout particulièrement Beverley Balkau, qui m'a permis de travailler sur les données de la cohorte française D.E.S.I.R., pour son expertise, ses encouragements, sa confiance et pour m'avoir fait partager avec autant d'enthousiasme son expérience.

Je remercie vivement Guy Fagherazzi, qui m'a permis d'étudier les données de la cohorte française E3N, pour son expertise, sa confiance et sa bonne humeur.

Je sais gré à Monsieur Joël Ankri, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je tiens à exprimer ma gratitude à Madame Marie Tournier et Monsieur Eric Bruckert d'avoir accepté d'être rapporteurs pour cette thèse. Je suis également très reconnaissante à Monsieur Olivier Grimaud qui a accepté d'évaluer mon travail en tant qu'examinateur.

Cette thèse a bénéficié de l'implication de Beverley Balkau, Marianne Canonico, Aline Dugravot, Alexis Elbaz, Guy Fagherazzi, Frédéric Fumeron, Ronan Roussel, Archana Singh-Manoux et Jean Tichet. Je les remercie pour la pertinence de leurs observations qui m'ont permis d'améliorer considérablement la qualité des articles réalisés.

Je tiens à remercier l'Ecole Doctorale de Santé Publique, tout particulièrement Jean Bouyer et Audrey Bourgeois pour leur disponibilité, réactivité, efficacité et bonne humeur.

Je remercie également le Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche ainsi que l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines pour l'allocation doctorale dont j'ai bénéficié.

Je tiens à remercier les directeurs qui m'ont accueillie au sein de leurs équipes, France Lert (feue équipe 11), Alexis Elbaz et Archana Singh-Manoux (équipe 8). Merci à Marianne Canonico, Aline Dugravot et Séverine Sabia pour leur bonne humeur, leurs conseils statistiques et scientifiques. Merci à celles et ceux qui m'ont permis de sortir la tête de mon sujet : Margot Annequin, Fanny Artaud, Cindy Aubrière, Jonathan Bernard, Aude Chollet, Panayotis Constantinou, Aurore Fayosse, Mathilde Ghislain, Guy-Marino Hinnouho, Kevin Jean, Sofiane

Kab, Jean Kaboré, Sara Kaffashian, Ines Khati, Yves Koudou, Pascale Lissouba, Lucile Malard, Barbara Maraux, Elise Marsicano, Marie Murcia, Eve Reynaud, Claire Rondet, Richard Tuligenga, Cécile Vuillermoz, Emmanuel Wiernick et Kayigan Wilson d'Almeida.

J'ai une pensée toute particulière pour Margot Annequin, Jean Kaboré, Claire Rondet et Emmanuel Wiernick qui doivent penser, comme moi à cet instant, qu'ils auraient dû s'y prendre plus tôt. Force et Honneur.

J'adresse mes plus sincères remerciements à l'équipe pédagogique de l'enseignement de Biostatistique (L2) de l'Université Paris Diderot de m'avoir si bien intégrée et fait confiance durant ces trois années. Je remercie tout particulièrement Gaëlle Lelandais pour son enthousiasme, son savoir-faire et pour avoir conforté mon désir d'enseigner. Je remercie également Olivier Kirsh et Leslie Regard pour leur bonne humeur lors des TPs et des surveillances d'examens. Merci à mes étudiants d'avoir égayé ces trois années d'enseignement.

Je tiens à remercier mon professeur de biostatistiques de Licence, Madame Virginie *Lasserre*, qui sans le savoir a éveillé en moi l'intérêt pour la santé publique et plus particulièrement l'épidémiologie.

Aux collègues qui sont rapidement devenues de très bonnes amies et sans qui ces trois années de thèse n'auraient pas été aussi drôles et surprenantes : Lucile, merci pour ta bonne humeur perpétuelle, tes quiz/compétitions amicales à gogo, pour tous les excellents moments passés à vadrouiller et pour m'avoir fait découvrir Mordelles City « the place to be »; Pastakippa forever ! Marie, un grand merci pour ton soutien, tous ces bons moments passés ensemble, de m'avoir fait découvrir le Vouvray, d'avoir amélioré ma culture people et surtout pour toutes nos captivantes discussions. Fanny, merci d'être une binôme de bureau exemplaire, répondant toujours à mes questions les plus farfelues (« Fanny, j'ai une question ? »), me supportant au quotidien avec le sourire et me racontant toujours de supers histoires (souvent le vendredi ou le lundi matin) ; Sousseouest forever ! Aurore, merci pour ton rire communicatif, tous les moments d'égarement et de confusion mentale partagés (from Baronie, le retour du Sousseouest, We Love Green®, etc.) et surtout pour nos discussions tardives sur le ça, le moi, le surmoi.

Une mention spéciale est décernée à Mathilde, mon acolyte, qui a été d'un fort soutien, une source d'inspiration et de réflexion. Merci pour nos discussions sans queue ni tête, nos longs débats, de me faire rire, d'être la meilleure partenaire à Just Dance® (Limbo) et tout simplement d'être toujours partante pour un p'tit café (qu'il pleuve, qu'il vente ou qu'il neige).

Merci à mes amis pourvoyeurs de joies, de folies, de connaissances et de découvertes. Qu'aurais-je fait sans vous ? « Cœur Cœur Cœur ».

Enfin et surtout, j'exprime mon infinie reconnaissance à mes parents pour leurs encouragements, leur soutien sans faille, leur confiance permanente, leur amour inépuisable, et, plus que tout, pour leur humour.



# TABLE DES MATIERES



REMERCIEMENTS .....	5
TABLE DES MATIERES .....	11
LISTE DES TABLEAUX .....	19
LISTE DES FIGURES .....	23
LISTE DES ABREVIATIONS.....	27
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES .....	31
Articles en lien avec le travail doctoral.....	33
Autres publications durant la période du doctorat.....	33
Communications orales.....	33
Communications affichées.....	34
Activité complémentaire d'enseignement.....	34
<b>CHAPITRE 1 - INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>35</b>
1.1. Les médicaments psychotropes dans les pays développés : une utilisation importante et croissante.....	37
1.2. Les médicaments antidépresseurs .....	39
1.2.1. Définition et découverte.....	39
1.2.2. Classification .....	40
1.2.2.1. Les antidépresseurs tricycliques .....	41
1.2.2.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.....	41
1.2.2.3. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.....	41
1.2.2.4. Les autres antidépresseurs .....	41
1.2.3. Mécanismes d'action .....	42
1.2.4. Indications à la prescription.....	45
1.2.4.1. Indications principales.....	45
1.2.4.2. Autres indications .....	45
1.2.4.3. Indications frontières.....	47
1.2.5. Prévalence de prescription/utilisation.....	47
1.2.5.1. A l'international.....	47



1.2.5.2.	En France.....	49
1.2.6.	Risques sanitaires associés à l'utilisation d'antidépresseurs.....	53
1.2.6.1.	Risques connus.....	53
1.2.6.2.	Risques suspectés/controversés.....	55
1.3.	Justification du travail de thèse.....	59
1.4.	Objectifs de la thèse.....	60
1.4.1.	Objectif général.....	60
1.4.2.	Objectifs spécifiques.....	60
1.5.	Cadre conceptuel de la thèse.....	61
<b>CHAPITRE 2 - POPULATIONS ETUDIEES.....</b>		<b>65</b>
2.1.	La cohorte E3N.....	67
2.1.1.	Les objectifs de l'étude.....	67
2.1.2.	La population.....	67
2.1.3.	Le recueil des données.....	68
2.1.3.1.	L'utilisation de médicaments antidépresseurs.....	69
2.1.3.2.	Les cas de diabète.....	71
2.1.3.3.	Les co-variables.....	72
2.2.	La cohorte D.E.S.I.R.....	76
2.2.1.	Les objectifs de l'étude.....	76
2.2.2.	La population.....	76
2.2.3.	Le recueil des données.....	77
2.2.3.1.	L'utilisation de médicaments antidépresseurs.....	78
2.2.3.2.	Les marqueurs du métabolisme glucidique.....	79
2.1.3.3.	Les co-variables.....	82
2.2.4.	Les caractéristiques de la population.....	85
2.2.4.1.	Les caractéristiques à l'inclusion.....	85
2.2.4.2.	Le suivi de la population.....	89
2.3.	Justification de l'utilisation de deux cohortes.....	90

2.4.	Logiciels statistiques .....	91
<b>CHAPITRE 3 - ANTIDEPRESSEURS ET DIABETE DE TYPE II .....</b>		<b>93</b>
3.1.	Introduction .....	95
3.2.	Méthodes.....	97
3.2.1.	Récapitulatif de la population et des données utilisées .....	97
3.2.2.	Méthodes statistiques.....	99
3.2.2.1.	Constitution de l'échantillon .....	99
3.2.2.2.	Analyses statistiques.....	99
3.3.	Résultats .....	101
3.3.1.	Description de l'échantillon.....	101
3.3.2.	Utilisation d'antidépresseurs et risque de diabète de type II.....	106
3.3.3.	Utilisation d'antidépresseurs et risque de diabète de type II par tertile du nombre de consultations médicales dans les douze derniers mois.....	106
3.4.	Discussion.....	111
3.4.1.	Synthèse des résultats.....	111
3.4.2.	Résultats dans le contexte de la littérature .....	111
3.4.3.	Interprétation des résultats.....	112
3.4.4.	Forces et limites de l'étude.....	112
3.4.5.	Conclusion.....	114
<b>CHAPITRE 4 - ANTIDEPRESSEURS ET TRAJECTOIRES DE QUATRE MARQUEURS DU METABOLISME GLUCIDIQUE .....</b>		<b>115</b>
4.1.	Introduction .....	117
4.2.	Méthodes.....	118
4.2.1.	Récapitulatif de la population et des données utilisées .....	118
4.2.2.	Méthodes statistiques.....	119
4.2.2.1.	Constitution de l'échantillon .....	119
4.2.2.2.	Analyses statistiques principales.....	121
4.2.2.3.	Analyses de sensibilité .....	122

4.3.	Résultats .....	122
4.3.1.	Utilisation d'antidépresseurs et glycémie à jeun.....	125
4.3.2.	Utilisation d'antidépresseurs et HbA1c.....	128
4.3.3.	Utilisation d'antidépresseurs et HOMA2-%B et HOMA2-%S.....	131
4.3.4.	Utilisation cumulée d'antidépresseurs et marqueurs du métabolisme glucidique ..	136
4.4.	Discussion.....	141
4.4.1.	Synthèse des résultats.....	141
4.4.2.	Résultats dans le contexte de la littérature .....	141
4.4.3.	Interprétation des résultats.....	142
4.4.4.	Forces et limites de l'étude.....	143
4.4.5.	Conclusion.....	144
<b>CHAPITRE 5 - ANTIDEPRESSEURS ET SYNDROME METABOLIQUE .....</b>		<b>145</b>
5.1.	Introduction .....	147
5.2.	Méthodes.....	148
5.2.1.	Récapitulatif de la population et des données utilisées .....	148
5.2.2.	Méthodes statistiques.....	150
5.2.2.1.	Constitution de l'échantillon .....	150
5.2.2.2.	Analyses statistiques principales.....	150
5.2.2.3.	Analyses de sensibilité .....	151
5.3.	Résultats .....	155
5.3.1.	Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique défini par le NCEP-ATP III .....	158
5.3.2.	Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI ... .....	161
5.3.3.	Utilisation d'antidépresseurs et composantes du syndrome métabolique.....	164
5.3.4.	Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique avec exclusion des participants ayant un syndrome métabolique à l'inclusion.....	172
5.4.	Discussion.....	172

5.4.1.	Synthèse des résultats.....	172
5.4.2.	Résultats dans le contexte de la littérature.....	173
5.4.3.	Mécanismes potentiels.....	175
5.4.4.	Forces et limites de l'étude.....	176
5.4.5.	Conclusion.....	177
<b>CHAPITRE 6 - DISCUSSION GENERALE.....</b>		<b>179</b>
6.1.	Rappel des principaux résultats.....	181
6.2.	Comparaison à la littérature et interprétation des résultats.....	182
6.3.	Forces et limites.....	184
6.4.	Implications scientifiques, cliniques et de santé publique des résultats.....	185
6.5.	Conclusions et perspectives.....	186
<b>REFERENCES.....</b>		<b>189</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>203</b>
	Annexe A. Episode dépressif caractérisé (EDC): critères diagnostiques adaptés du DSM-IV-TR.....	204
	Annexe B. « Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycosylated haemoglobin, $\beta$ -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort » - <i>International Journal of Epidemiology</i> .....	204
	Annexe C. « Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow-up of the D.E.S.I.R. cohort study » - <i>Psychoneuroendocrinology</i> .....	204



# LISTE DES TABLEAUX



<b>Tableau 1.</b> Indications (autre que « épisodes dépressifs majeurs ») des antidépresseurs reconnus par une autorisation de mise sur le marché .....	46
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques des personnes ayant utilisé au moins une fois un antidépresseur en 2014 (données « Open MEDIC », base de données NB_2014_ATC3_AGE_SEXE et NB_2014_ATC4_AGE_SEXE ; source : <a href="http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php">http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php</a> ).....	51
<b>Tableau 3.</b> Nombre de boîtes délivrées en fonction du libellé du prescripteur (données « Open MEDIC », base de données NB_2014_ATC3_SPE; source : <a href="http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php">http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php</a> ).....	52
<b>Tableau 4.</b> Détails des médicaments antidépresseurs déclarés par les participants de la cohorte D.E.S.I.R. lors des 9 années de suivi .....	78
<b>Tableau 5.</b> Différentes définitions du syndrome métabolique.....	82
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques générales de la cohorte D.E.S.I.R. à l'inclusion (D0 : 1994-1996)....	87
<b>Tableau 7.</b> Caractéristiques des participantes au début de l'étude (Q8) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs au cours du suivi.....	102
<b>Tableau 8.</b> Caractéristiques des participantes au début de l'étude (Q8) en fonction de la survenue d'un diabète de type II au cours du suivi .....	104
<b>Tableau 9.</b> Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II .....	108
<b>Tableau 10.</b> Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II, par tertile du nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois .....	109
<b>Tableau 11.</b> Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable en cinq classes, dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II, par tertile du nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois .....	110
<b>Tableau 12.</b> Caractéristiques des participants <sup>†</sup> à l'inclusion (D0 : 1994-1996) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi (D0-D9 : 1994-2005).....	123
<b>Tableau 13.</b> Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0-D3 (2 mesures, 1994-1996 et 1997-1999) avec la glycémie à jeun (mmol/L) ou l'HbA1c (%) au cours des 6 années de suivi (3 mesures 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005).....	137
<b>Tableau 14.</b> Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0-D3 (2 mesures, 1994-1996 et 1997-1999) avec l'HOMA2-%B ou l' HOMA2-%S au cours des 6 années de suivi (3 mesures 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) .....	138



<b>Tableau 15.</b> Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0, D3, D6 et D9 avec la glycémie à jeun (mmol/L) ou l'HbA1c (%) au cours des 9 années de suivi (4 mesures 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005).....	139
<b>Tableau 16.</b> Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0, D3, D6 et D9 avec l'HOMA2-%B ou l' HOMA2-%S au cours des 9 années de suivi (4 mesures 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) .....	140
<b>Tableau 17.</b> Distribution des facteurs de confusion potentiels, de l'utilisation d'antidépresseurs et du syndrome métabolique des participants à chaque examen de santé triennal .....	153
<b>Tableau 18.</b> Caractéristiques des participants† à l'inclusion (D0 : 1994-1996) en fonction de l'utilisation des antidépresseurs sur la période de suivi (D0-D9 : 1994-2005).....	156
<b>Tableau 19.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec le syndrome métabolique (NCEP-ATP III) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .	159
<b>Tableau 20.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec le syndrome métabolique (AHA/NHLBI) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .	162
<b>Tableau 21.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .....	166
<b>Tableau 22.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .....	167
<b>Tableau 23.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III au cours des 9 années de suivi (quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .....	168
<b>Tableau 24.</b> Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI au cours des 9 années de suivi (quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) .....	170

# LISTE DES FIGURES



<b>Figure 1.</b> Evolution de l'utilisation de différents psychotropes en France, sur la période 1996-2009 DDJs : Doses Définies Journalières.....	39
<b>Figure 2.</b> Synapse noradrénergique. NA noradrénaline ; MAO monoamine oxydase; COMT catechol-o-methyltransferase; HVA acide homovanillique ; NAT transporteur de la noradrénaline. Source : Travail personnel inspiré de l'ouvrage « Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique » <sup>22</sup> .....	44
<b>Figure 3.</b> Synapse sérotoninergique. 5-HT 5-hydroxytryptamine (sérotonine); MAO monoamine oxydase; 5-HIAA acide 5-hydroxy-indol-acétique ; SERT transporteur de la sérotonine. Source : Travail personnel inspiré de l'ouvrage « Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique » <sup>22</sup> .....	44
<b>Figure 4.</b> Consommation d'antidépresseurs, 2000-2013 (ou année la plus proche, pour la France 2009). Source: Statistiques de l'OCDE sur la santé 2015, <a href="http://dx.doi.org/10.1787/health-data-fr">http://dx.doi.org/10.1787/health-data-fr</a> .....	50
<b>Figure 5.</b> Pourcentage de la population générale ayant utilisé des antidépresseurs au cours des 12 derniers mois, par pays, avec des intervalles de confiance à 95%. Source: Lewer et al. The British Journal of Psychiatry Jul 2015, bjp.bp.114.156786; DOI: 10.1192/b.....	50
<b>Figure 6.</b> Représentation schématique des objectifs du travail de thèse.....	61
<b>Figure 7.</b> Cadre conceptuel du travail de thèse.....	63
<b>Figure 8.</b> Calendrier des auto-questionnaires de l'étude E3N.....	68
<b>Figure 9.</b> Système de classification ATC. C, Chiffre; L, Lettre.....	69
<b>Figure 10.</b> Photos d'aide au remplissage du questionnaire sur la consommation d'alcool. Volumes standards de vin (A), bière (B) et apéritifs (C).....	73
<b>Figure 11.</b> Schéma fourni pour aider l'auto-mesure des variables anthropométriques telles que le tour de poitrine (1 et 2), le tour de taille (3) et le tour de hanche (4).....	74
<b>Figure 12.</b> Logiciel HOMA2 calculator téléchargeable à l'adresse <a href="https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php">https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php</a> .....	81
<b>Figure 13.</b> Suivi des participants de la cohorte D.E.S.I.R. ....	89
<b>Figure 14.</b> Diagramme de flux de l'échantillon, issu de la cohorte E3N, utilisé pour les analyses du risque de diabète de type II.....	99
<b>Figure 15.</b> Diagramme de flux des échantillons, issus de la cohorte D.E.S.I.R., utilisés pour les analyses de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de l'HOMA2-%S et de l'HOMA2-%S.....	120
<b>Figure 16.</b> Moyenne de la glycémie à jeun (mmol/L) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs.....	126

<b>Figure 17.</b> Changement de la glycémie à jeun (mmol/L/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) .....	127
<b>Figure 18.</b> Moyenne de l'HbA1c (%) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs .....	129
<b>Figure 19.</b> Changement de l'HbA1c (%/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) ....	130
<b>Figure 20.</b> Moyenne de l'HOMA2-%S (log) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs.....	132
<b>Figure 21.</b> Changement de l'HOMA2-%S (log/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) ....	133
<b>Figure 22.</b> Moyenne de l'HOMA2-%B (log) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs.....	134
<b>Figure 23.</b> Changement de l'HOMA2-%B (log/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) ....	135

# **LISTE DES ABREVIATIONS**



<b>5-HTR</b>	Récepteur 5-Hydroxytryptamine (récepteurs sérotoninergiques)
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AHA-NHLNBI</b>	American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>ATC</b>	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>BAC</b>	Baccalauréat
<b>CAP</b>	Certificat d'aptitude professionnelle
<b>CCPPRB</b>	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
<b>CIP</b>	Code Identifiant de Présentations
<b>CNAMTS</b>	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>COMT</b>	Catéchol-O-Méthyltransférase
<b>D.E.S.I.R.</b>	Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance
<b>DSM-IV</b>	Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux - 4 <sup>e</sup> édition
<b>É.-U.</b>	Etats-Unis
<b>E3N</b>	Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
<b>ESEMeD</b>	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
<b>GEE</b>	Equation d'Estimation Généralisée
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	Lipoprotéines de Haute Densité
<b>HOMA2</b>	Homeostasis model assessment of insulin resistance 2
<b>HOMA2-%B</b>	Indice d'évaluation de la fonction des cellules $\beta$
<b>HOMA2-%S</b>	Indice d'évaluation de la sensibilité à l'insuline
<b>HR</b>	Hazard Ratio (rapport de risque)
<b>IC à 95%</b>	Intervalle de Confiance à 95%
<b>IMAO</b>	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INVS</b>	Institut de Veille Sanitaire
<b>ISRS</b>	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
<b>MAO</b>	Monoamine Oxydase
<b>MET</b>	Metabolic Equivalent Task (équivalent métabolique)
<b>METADAP</b>	Cohorte de patients déprimés nécessitant un traitement antidépresseur/syndromes métaboliques



<b>MGEN</b>	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
<b>NAT</b>	Transporteur de la Noradrénaline
<b>NCEP-ATP III</b>	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>NESDA</b>	Netherlands Study of Depression and Anxiety
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>OCDE</b>	Organisation de Coopération et de Développement Economique
<b>RC</b>	Rapport de Cotes
<b>SERT</b>	Transporteur de la Sérotonine
<b>SNIIRAM</b>	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
<b>THM</b>	Traitement Hormonal de la Ménopause
<b>UCD</b>	Unité Commune de Dispensation
<b>WHOCC</b>	World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

# VALORISATIONS SCIENTIFIQUES



## Articles en lien avec le travail doctoral

**Azevedo Da Silva M**, Dugravot A, Balkau B, Roussel R, Fumeron F, Elbaz A, Canonico M, Singh-Manoux A, Nabi H, and the D.E.S.I.R. Study Group. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2015 Dec;44(6):1927-40 ([Annexe B](#)).

**Azevedo Da Silva M**, Balkau B, Roussel R, Tichet J, Fumeron F, Fagherazzi G, Nabi H, and the D.E.S.I.R. Study Group. Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow-up of the D.E.S.I.R. cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Aug 21;74:34-45 ([Annexe C](#)).

**Azevedo Da Silva M**, Fournier A., Balkau B, Fagherazzi G and Nabi H. Antidepressant medication use and type 2 diabetes: prospective results from the E3N study. [En préparation](#).

## Autres publications durant la période du doctorat

**Azevedo Da Silva M**, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Vahtera J, Brunner EJ, Ferrie JE, Kivimäki M, Nabi H. Sleep duration and sleep disturbances partly explain the association between depressive symptoms and cardiovascular mortality: the Whitehall II cohort study. *Journal of Sleep Research*. 2014 Feb;23(1):94–7.

**Azevedo Da Silva M**, Lemogne C, Melchior M, Zins M, Van Der Waerden J, Consoli SM, Goldberg M, Elbaz A, Singh-Manoux A, Nabi H. Excess non-psychiatric hospitalizations among employees with mental disorders: a 10-year prospective study of the GAZEL cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015 Apr;131(4):307-17.

## Communications orales

**12th WHO/IDF/EASD Cambridge Diabetes Seminar** (2015) - Université de Cambridge (Clare College), Cambridge, Royaume-Uni. « Antidepressant medication use and cardiometabolic risk: analysis of French cohorts D.E.S.I.R. and E3N »

**50<sup>th</sup> EASD Annual Meeting** (2014) - Vienne, Autriche. « Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort ».

**50<sup>th</sup> EDEG Annual Meeting** (2015) - Chantilly, France. « Antidepressant medication use and trajectories of insulin sensitivity and insulin secretion: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort ».

### **Communications affichées**

**51<sup>st</sup> EDEG Annual Meeting** (2016) - Co. Kildare, Irlande. « Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow-up of the D.E.S.I.R. cohort study ». Prix du meilleur poster de la session.

### **Activité complémentaire d'enseignement**

**Statistiques appliquées à la Biologie** (2013-2016) - Université Paris Diderot, UFR des Sciences du Vivant. Travaux dirigés et travaux pratiques en Licence 2 Sciences du Vivant.

# CHAPITRE 1

## INTRODUCTION GENERALE



Ce chapitre introductif a pour but de présenter l'enjeu global de la thématique portant sur l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique. Après une synthèse des connaissances actuelles sur les médicaments antidépresseurs, quelques données épidémiologiques présenteront les prévalences de prescription en France et à l'étranger. Les principaux risques sanitaires associés à leur utilisation seront brièvement exposés selon les acquis de la littérature, dans l'optique de situer et de justifier l'intérêt de la problématique développée. Enfin, les objectifs et le cadre conceptuel de la thèse y seront également présentés. Une introduction spécifique relative à chacun des objectifs, dans laquelle la littérature existante sur la question sera présentée et les limites des études antérieures discutées afin de justifier des travaux entrepris, sera détaillée au début des chapitres correspondants.

## **1.1. Les médicaments psychotropes dans les pays développés : une utilisation importante et croissante**

Les médicaments psychotropes désignent l'ensemble des molécules qui agissent directement sur le système nerveux central en modifiant certains processus cérébraux qui affectent l'humeur, la cognition et le comportement<sup>1</sup>. Ces médicaments incluent : **les antidépresseurs**, principalement indiqués dans le traitement des dépressions caractérisées d'intensité modérée à sévère ; **les anxiolytiques** (ou tranquillisants), destinés à soulager l'anxiété et la tension nerveuse ; **les hypnotiques et sédatifs**, ayant comme indication première le traitement des troubles du sommeil ; **les neuroleptiques** (aussi appelés antipsychotiques), utilisés principalement dans la prise en charge des troubles psychotiques ou psychoses ; **les thymorégulateurs**, préconisés dans le cadre de troubles bipolaires pour soigner des épisodes maniaques ou dépressifs ; **certaines anticonvulsivants**, indiqués dans le traitement de l'épilepsie mais également dans le traitement des troubles bipolaires ; et **certaines psychostimulants**, comme le méthylphénidate indiqué dans les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et le modafinil utilisé dans la prise en charge de la narcolepsie.

Les psychotropes figurent parmi les médicaments les plus prescrits au monde, notamment dans les pays industrialisés, et de nombreuses études indiquent que leur utilisation au cours des trente dernières années a augmenté dans ces pays<sup>2,3</sup>.

Aux Etats-Unis (É.-U.) par exemple, le nombre de visites médicales au cours desquelles un médicament psychotrope a été prescrit est passé de 32.7 millions à 45.6 millions entre 1993 et 1994, alors que ces visites représentaient seulement 6.5% de la totalité des consultations chez le médecin<sup>4</sup>. De même, selon les données d'une récente étude américaine, l'augmentation des



prescriptions de psychotropes s'est poursuivie. En effet, la prévalence de l'utilisation des antidépresseurs aux É.-U. a augmenté de 6.8% à 13.0% entre la période 1999-2000 et 2011-2012 et celle de l'utilisation des anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques est passée de 4.2% à 6.1%<sup>5</sup> sur cette même période. En Australie, le nombre de prescriptions de médicaments psychotropes a augmenté de 17.5% entre 2009 et 2012<sup>6</sup>. De manière plus spécifique, cette augmentation était de 16.1% pour les prescriptions d'antidépresseurs et de 22.7% pour celles d'antipsychotiques.

En Europe, l'utilisation de psychotropes est également courante et on observe une importante augmentation de leur prescription. Une étude transversale menée en France, en Allemagne et au Royaume-Uni a mis en évidence que 6.4% de la population de ces pays utilisait au moins un médicament psychotrope au moment de l'enquête<sup>7</sup>. Les résultats d'une autre étude transversale, basée sur les données de l'étude européenne sur l'épidémiologie de la santé mentale (ESEMeD) et portant sur un échantillon représentatif de 21 425 adultes (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas et Espagne, données recueillies entre 2001 et 2003 suivant le pays) âgés de 18 ans et plus, ont montré que 12.3% des participants rapportaient avoir utilisé au moins une fois un médicament psychotrope dans les douze derniers mois<sup>8</sup>. Dans la même veine, les résultats de la World Mental Health (WMH) Surveys Initiative ont révélé que 11.7% des participants européens inclus dans l'étude avaient pris un traitement psychotrope dans les 12 derniers mois. Le Portugal était en tête avec une prévalence de 21.7%, suivi par la Belgique (17.2%), la France (16.5%), l'Espagne (14.8%), les Pays-Bas (13.2%), l'Irlande du Nord (12.7%), l'Italie (12.5%), l'Allemagne (7.2%), la Roumanie (5.0%) et la Bulgarie (2.1%)<sup>9</sup>.

En France, selon les données d'une étude réalisée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), 24.5% des personnes affiliées au régime général ont bénéficié du remboursement d'au moins un médicament psychotrope au cours de l'année 2000<sup>10</sup>. Une augmentation de la prévalence de consommation de médicaments psychotropes a été observée entre 2005 et 2010 passant de 15.1% à 18.3%. Selon l'enquête du Baromètre Santé 2010<sup>11</sup>, environ 23% des femmes et 13% des hommes de la population des 18-75 ans ont déclaré avoir consommé au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. La Figure 1 illustre l'évolution de l'utilisation de psychotropes entre 1996 et 2009 en France. Les données ont été recueillies à partir des déclarations à caractère obligatoire de ventes que les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) adressent chaque année à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM)<sup>12,13</sup>. Parmi les psychotropes, alors que l'utilisation d'anxiolytiques et de psychostimulants a diminué entre 1996 et 2009, celle des antidépresseurs n'a cessé de progresser durant cette période ; l'utilisation d'hypnotiques et sédatifs s'est globalement stabilisée. Après ce tour d'horizon sur l'utilisation des médicaments psychotropes, l'accent sera

mis sur les antidépresseurs qui constituent la principale variable indépendante d'intérêt dans cette thèse.

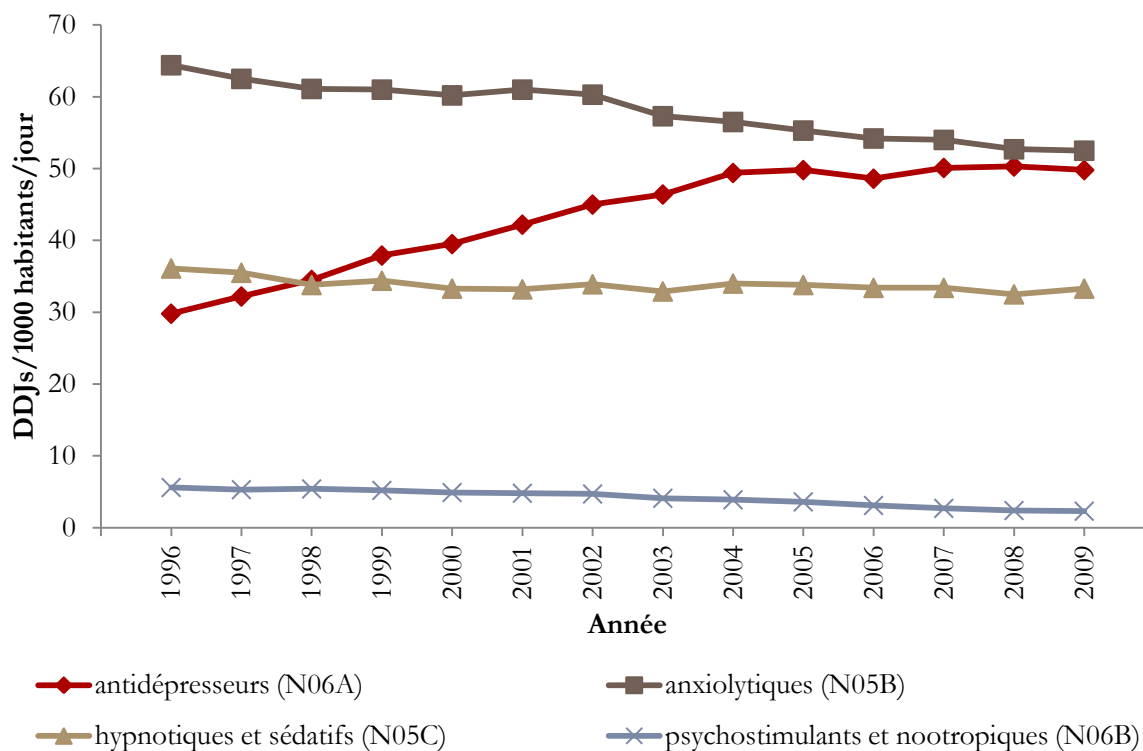


Figure 1. Evolution de l'utilisation de différents psychotropes en France, sur la période 1996-2009 DDJs : Doses Définies Journalières

## 1.2. Les médicaments antidépresseurs

### 1.2.1. Définition et découverte

Comme indiqué précédemment, les antidépresseurs font partie de la classe des médicaments psychotropes et sont utilisés principalement pour corriger l'humeur dépressive. Ils ont été décrits pour la première fois, par Delay et Deniker lors d'un essai sur l'isoniazide (un bactériostatique antituberculeux), comme agissant électivement sur l'humeur « douloureuse »<sup>14</sup>.

Les premiers antidépresseurs datent de 1957, avec la découverte de l'iproniazide (Marsilid® ; de la famille des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase) et de l'imipramine (Tofranil® ; de la famille des antidépresseurs tricycliques) respectivement par l'américain Nathan Kline<sup>15</sup> et le suisse Roland Kuhn<sup>16,17</sup>. Ces médicaments ont montré de grandes propriétés antidépressives et sont d'ailleurs toujours prescrits en France. Par la suite, d'autres antidépresseurs ont été découverts comme l'amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) en 1960<sup>18</sup> et la

trimipramine (Surmontil®) en 1961<sup>19</sup>. On a vu apparaître, au début des années 70, une nouvelle famille d'antidépresseurs dits de seconde génération, composée des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs). Contrairement aux molécules précédentes, les ISRSs présentent des effets indésirables moindres puisqu'ils sont notamment dépourvus de propriétés anticholinergiques et sont donc mieux tolérés par les utilisateurs. La fluvoxamine (Floxyfral®) a été l'un des premiers antidépresseurs de ce type à être commercialisé en France en 1984 suivi par la fluoxétine (Prozac®) en 1988. Il faudra attendre la fin des années 90 pour voir émerger des antidépresseurs aux nouvelles formules chimiques diverses, comme par exemple le minalcipram (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®), la mirtazapine (Norset®) et la tianeptine (Stablon®).

Au cours de cette période fructueuse de découvertes, il faut noter qu'un certain nombre d'antidépresseurs ont disparu du marché à la suite de l'apparition d'effets secondaires majeurs, notamment des hypotensions artérielles sévères avec syncope, des polynévrites, des ictères graves, des coagulopathies et des accidents neurologiques<sup>20</sup>.

### 1.2.2. Classification

Les antidépresseurs peuvent être classés en trois grands types<sup>21</sup>. Le premier selon leur structure chimique, le second selon leur mode d'action biochimique et le dernier selon leur spectre thérapeutique. Dans ce manuscrit, seul le premier type, correspondant à la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) des médicaments et contrôlée par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'Organisation Mondiale de la Santé, sera détaillé et utilisé. Il est composé de quatre classes : les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs), les ISRSs et les autres antidépresseurs.

Dans cette sous-section, seul un panorama des antidépresseurs commercialisés à l'heure actuelle (2016) en France est présenté et s'appuie sur les bases de données électroniques dédiées aux médicaments : Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie ([http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI)), Thériaque (<http://www.theriaque.org>), Thésorimed (<http://theso.prod-un.thesorimed.org/>) et Vidal (<https://www.vidal.fr/>).

### 1.2.2.1. Les antidépresseurs tricycliques

**Les antidépresseurs de type imipramine**, ou tricycliques, forment une classe homogène et dérivent du noyau iminodibenzyl avec une chaîne latérale variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire. Cette classe est composée actuellement de l'amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), l'amoxapine (Défanyl®), la clomipramine (Anafranil®), la dosulépine (Prothiaden®), la doxépine (Quitaxon®), l'imipramine (Tofranil®), la maprotiline (Ludiomil®) et la trimipramine (Surmontil®).

### 1.2.2.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

**Les IMAOs** ont une analogie structurale comportant une fonction hydrazine ou hydrazide. Parmi les IMAOs non spécifiques, seul l'iproniazide (Marsilid®) est encore commercialisé en France. Un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase A, dont l'action est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, est également disponible : le moclobémide (Moclamine®). Enfin, la sélégiline (Deprenyl®) est un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase B, désormais réservée au traitement de la maladie de Parkinson en renfort de la lévodopa.

### 1.2.2.3. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

**Les ISRSs** présentent des formules chimiques très variées mais sont une classe homogène d'un point de vue biochimique. Ils sont en effet dépourvus d'effets anticholinergiques, qui sont les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des antidépresseurs imipraminiques. Cette classe comprend le citalopram (Séropram®), l'escitalopram (Seroplex®), la fluoxétine (Prozac®), la fluvoxamine (Floxyfral®), la paroxétine (Deroxat®, Divarius®) et la sertraline (Zoloft®).

### 1.2.2.4. Les autres antidépresseurs

**Les autres antidépresseurs** sont une classe composée des antidépresseurs non apparentés aux classes précédemment citées et ayant des formules chimiques très diverses. On retrouve dans cette classe la miansérine (Athymil®), la tianeptine (Stablon®) et la mirtazapine (Norset®) qui sont des dérivés de la dibenzothizépine. Egalement, le milnacipran (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®) et la duloxétine (Cymbalta®) qui ont comme propriété commune

d'inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'agomélatine (Valdoxan®) est un agoniste des récepteurs mélatoninergiques et un antagoniste des récepteurs de la sérotonine. Son service médical rendu (SMR) a récemment été révisé et est passé d'un niveau important à faible. Enfin, le bupropion (Zyban®) est un inhibiteur de la noradrénaline et de la dopamine. Il est commercialisé en France sous l'unique indication « aide au sevrage tabagique ».

### 1.2.3. Mécanismes d'action

La pharmacologie des antidépresseurs est basée sur l'hypothèse monoaminergique qui postule que la dépression serait due en particulier à un déséquilibre chimique (carence) en neurotransmetteurs monoaminergiques (principalement la noradrénaline et la sérotonine) au niveau de la zone de connexion (synapse) des cellules neuronales.

La transmission noradrénergique est présentée dans la **Figure 2**. La noradrénaline, un composé organique jouant le rôle d'hormone adrénérgique et de neurotransmetteur, est synthétisée à partir de la dopamine qui est elle-même synthétisée dans le neurone à partir de la tyrosine circulante ou à partir de la tyrosine provenant du métabolisme de la phénylalanine circulante. La noradrénaline est ensuite chargée dans une vésicule présynaptique et libérée dans la fente synaptique par exocytose. Elle peut alors:

- se lier aux récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques/ $\beta$ -adrénergiques se trouvant sur la cellule postsynaptique et assurer la transduction du signal neuronal
- être re-captée par un autorécepteur présynaptique qui, une fois stimulé, entraîne une rétroaction négative sur la libération du neurotransmetteur ainsi que sur l'activité électrique neuronale
- être re-captée au niveau présynaptique par le transporteur sélectif de la noradrénaline (NAT) pour être recyclée ou dégradée
- être dégradée, dans la cellule présynaptique, par la monoamine oxydase et la catéchol-O-méthyltransférase (enzymes MAO et COMT)

La transmission sérotoninergique est décrite dans la **Figure 3**. La sérotonine est synthétisée dans la cellule neuronale à partir du tryptophane circulant. Elle est ensuite transportée dans une vésicule et libérée dans la fente synaptique. Elle peut alors :

- se lier aux récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>) postsynaptiques et assurer la transduction du signal neuronal

- être re-captée par un autorécepteur présynaptique qui, une fois stimulé, entraîne une rétroaction négative sur la libération du neurotransmetteur ainsi que sur l'activité électrique neuronale
- être re-captée au niveau présynaptique par le transporteur sélectif de la sérotonine (SERT) pour être recyclée ou dégradée
- être dégradée, dans la cellule présynaptique, par l'enzyme MAO

Dans ces cascades de réactions chimiques, le mécanisme d'action des antidépresseurs réside essentiellement dans l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine ou encore des deux et dans la diminution de la dégradation de ces monoamines par l'enzyme MAO (Figure 2 et Figure 3).

Comme leur nom l'indique, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine bloquent l'action du transporteur SERT, empêchant la recapture de la sérotonine dans l'espace présynaptique, augmentant sa concentration dans la fente synaptique et donc la transmission sérotoninergique.

La maprotiline et la désipramine sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline, bloquant l'action du transporteur NAT qui empêche alors la recapture de la noradrénaline dans l'espace présynaptique, augmentant donc sa concentration dans la fente synaptique et la transmission noradrénergique.

Les antidépresseurs de type imipramine (à l'exception de la maprotiline et de la désipramine) et de type « autres » sont des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et utilisent les deux mécanismes d'action cités précédemment.

Enfin, les IMAO bloquent l'enzyme MAO qui est en charge de la dégradation des neurotransmetteurs en métabolites. Ces inhibiteurs permettent ainsi qu'une plus grande quantité de sérotonine et de noradrénaline demeure disponible.

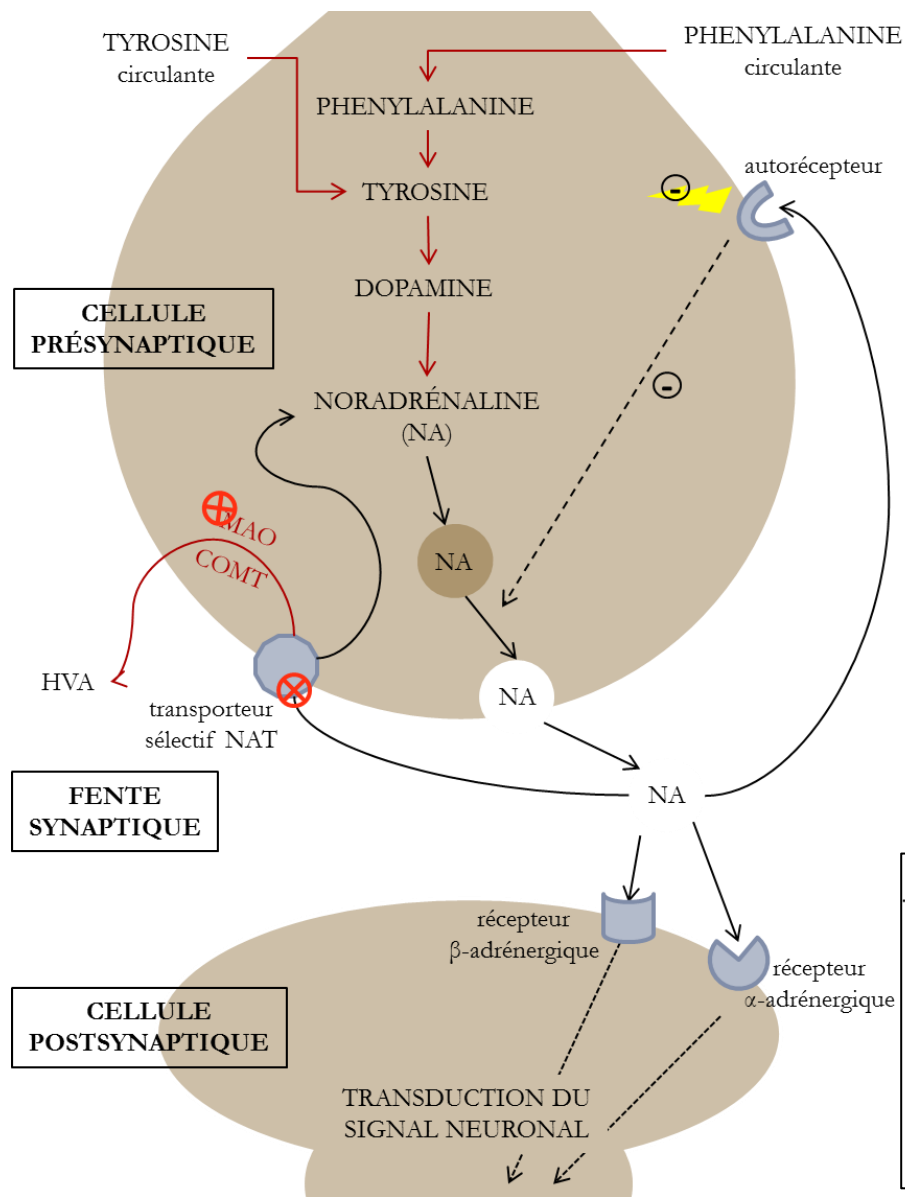


Figure 2. Synapse noradrénergique. NA noradrénaline ; MAO monoamine oxydase; COMT catechol-o-méthyltransférase; HVA acide homovanillique ; NAT transporteur de la noradrénaline. Source : Travail personnel inspiré de l'ouvrage « Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique »<sup>22</sup>.

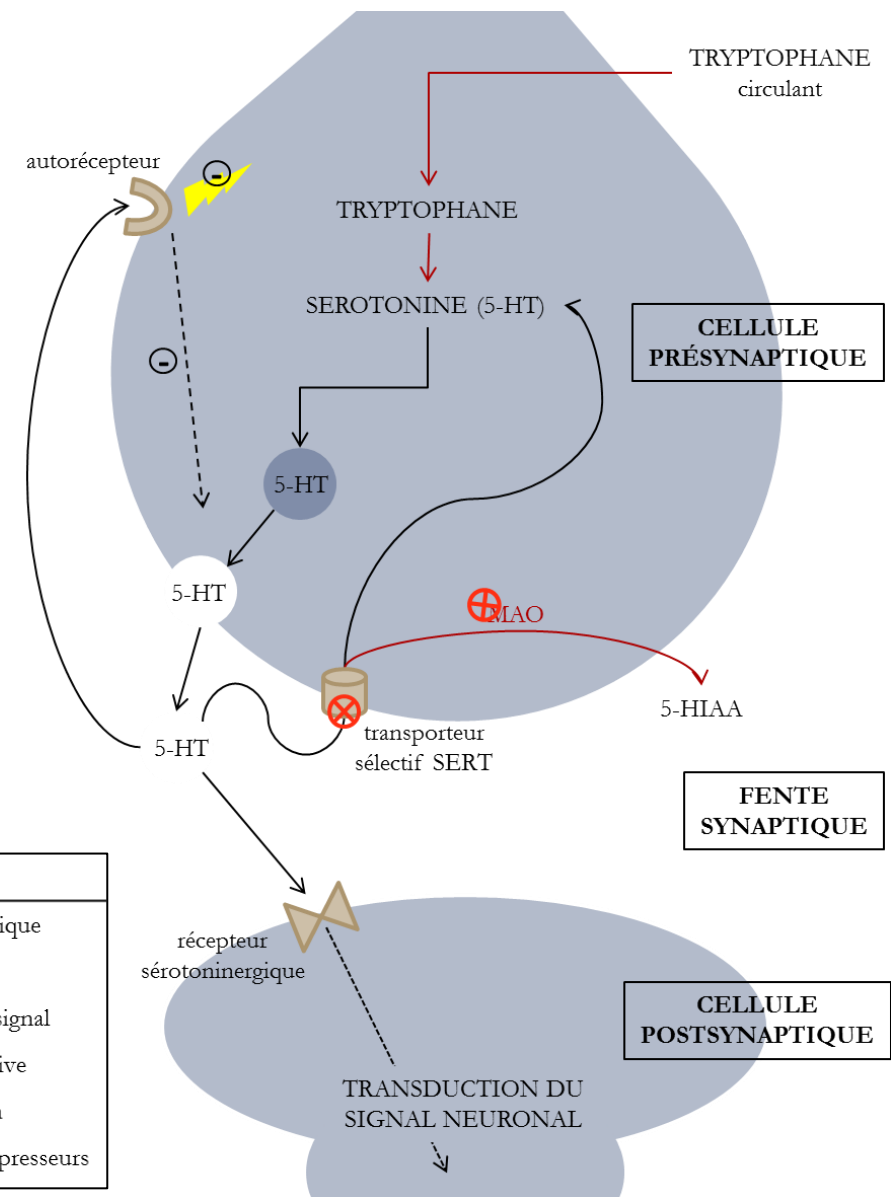


Figure 3. Synapse sérotoninergique. 5-HT 5-hydroxytryptamine (sérotonine); MAO monoamine oxydase; 5-HIAA acide 5-hydroxy-indol-acétique ; SERT transporteur de la sérotonine. Source : Travail personnel inspiré de l'ouvrage « Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique »<sup>22</sup>.

## 1.2.4. Indications à la prescription

### 1.2.4.1. Indications principales

L'ANSM, anciennement AFSSAPS, a publié en octobre 2006 un rapport sur le « bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte »<sup>23</sup>. Il y est rappelé que tous les antidépresseurs ont une indication thérapeutique commune : les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité modérée ou sévère. Ici l'adjectif « caractérisés » se rapporte au diagnostic de dépression tel que défini par la classification du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux - 4<sup>e</sup> édition (DSM-IV) et l'expression « d'intensité modérée ou sévère » est déterminée en fonction du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs. Sur la base de ce manuel, l'épisode dépressif caractérisé se définit par une période d'humeur dépressive ou de perte d'intérêt pratiquement toute la journée et presque chaque jour, pendant au moins deux semaines, et il s'accompagne d'au moins trois symptômes secondaires tels qu'une perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, diminution de l'appétit à penser ou à se concentrer ou indécision, pensées de mort récurrentes, et d'un retentissement sur les activités quotidiennes ([Annexe A](#)).

### 1.2.4.2. Autres indications

En dehors de leur action sur l'humeur, les médicaments antidépresseurs ont un champ thérapeutique assez étendu. Cela concerne principalement leur action antalgique et leur efficacité dans les troubles anxieux comme les troubles obsessionnels-compulsifs, les troubles paniques, les troubles anxieux généralisés, la phobie sociale et les états de stress posttraumatiques. Le [Tableau 1](#) présente un aperçu des indications (autre que « épisodes dépressifs majeurs ») pour lesquelles certains antidépresseurs possèdent une AMM en France. Il est à noter que les posologies diffèrent en fonction de l'indication.



Tableau 1. Indications (autre que « épisodes dépressifs majeurs ») des antidépresseurs reconnus par une autorisation de mise sur le marché

Classes	Produits	Indications reconnues par une autorisation de mise sur le marché						Autres
		Douleurs neuropathiques	Prévention des récurrences dépressives	Phobie sociale	Troubles obsessionnels compulsifs	Troubles anxieux généralisés	Troubles paniques	
Type imipramine	Amitriptyline	×						
	Clomipramine	×		×	×		×	
	Imipramine	×						
ISRSs	Citalopram						×	
	Escitalopram			×	×	×	×	
	Fluoxétine				×			Boulimie
	Fluvoxamine				×			
	Paroxétine			×	×	×	×	Etats de stress post-traumatique
	Sertraline		×	×	×		×	Etats de stress post-traumatique
Autres	Bupropion							Aide au sevrage tabagique
	Duloxétine	×				×		
	Venlafaxine		×	×		×	×	

### 1.2.4.3. Indications frontières

Une « indication frontière » est une indication pour laquelle un médicament est prescrit en dehors de son (ses) indication(s) reconnue(s) par une AMM et est licite si elle correspond à des données scientifiques établies ou à un progrès en cours ayant un niveau de preuve suffisant. Dans le cas des antidépresseurs, leur prescription en l'absence d'AMM doit satisfaire un certain nombre de critères supplémentaires comme :

- la décision médicale doit relever d'une pratique consensuelle ou faire l'objet d'une discussion et d'un avis collégial préalable
- la prescription hors AMM doit être un acte de recours et non de première intention, mis en œuvre en cas d'inefficacité ou d'impossibilité d'utiliser un autre produit disposant de l'AMM ou d'une autre modalité thérapeutique reconnue, en particulier psychotérique
- le consentement explicite du patient doit être préalablement obtenu
- un protocole de surveillance thérapeutique doit être prédéfini

La plupart de ces types d'indications, pour les médicaments antidépresseurs, relèvent de pathologies psychiatriques ou médicales appartenant au « spectre affectif » tel que défini par Hudson et al<sup>24</sup>. On retrouve parmi elles les troubles dysthymiques, les troubles dysphoriques prémenstruels, migraine, fibromyalgie, insomnie.

### 1.2.5. Prévalence de prescription/utilisation

L'augmentation du nombre d'indications pour lesquelles les antidépresseurs peuvent être prescrits explique en partie l'augmentation de la prescription/l'utilisation des antidépresseurs au cours des dernières décennies<sup>25-27</sup>. En effet, cette augmentation a été mise en évidence dans la majorité des pays industrialisés<sup>28-30</sup> et de nombreuses publications ont porté sur ce sujet. Une revue exhaustive de ces études étant ici hors de propos, il sera présenté dans la suite de ce chapitre une sélection des études les plus récentes conduites sur le sujet.

#### 1.2.5.1. A l'international

D'après une étude américaine<sup>5</sup>, basée sur les sept enquêtes transversales nationales sur l'examen de la santé et de la nutrition (« National Health and Nutrition Examination Survey » - NHANES) réalisées entre 1999-2000 et 2011-2012 et représentatives des personnes non-

institutionnalisées âgées de 20 ans et plus et vivant aux É.-U., l'utilisation d'antidépresseurs est passée de 6.8% (IC à 95% : 5.8%-7.9%) en 1999-2000 à 13% (IC à 95% : 11.0%-15.0%) en 2011-2012. Cette augmentation était principalement reflétée par la prévalence de l'utilisation d'ISRSs qui était de 4.3% (IC à 95% : 3.6%-5.2%) en 1999-2000 et de 8.5% (IC à 95% : 6.9%-10.4%) en 2011-2012. Cette étude a également considéré ces prévalences selon le sexe et a montré qu'en 2011-2012, la prévalence d'utilisation d'antidépresseurs était de 8.8% (IC à 95% : 7.2%-11.0%) chez les hommes contre 17.0% (IC à 95% : 14.0%-20.0%) chez les femmes. Dans cette étude, un biais de mémoire ne peut être exclu bien que l'utilisation d'antidépresseurs ait été recueillie auprès des personnes par des enquêteurs formés.

Une étude australienne<sup>6</sup>, basée sur les données administratives du Département des Services à la Personne (Department of Human Services), a mis en évidence une augmentation de 16.1% du nombre de prescriptions d'antidépresseurs entre 2009 et 2012 (de 12 460 993 à 14 469 581 prescriptions). Sur les 14 469 581 prescriptions dispensées en 2012, 64.9% d'entre elles concernaient des femmes et 89.9% avaient été réalisées par un médecin généraliste. La base de données utilisée pour réaliser cette étude ne contient que les informations relatives aux médicaments remboursés dans le cadre du régime Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) et du régime Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS), omettant ainsi les prescriptions d'antidépresseurs réalisées à l'hôpital public et les médicaments ayant un prix inférieur au ticket modérateur. Cette restriction tend à sous-estimer le nombre de prescriptions d'antidépresseurs.

L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) a examiné, dans son rapport intitulé « Panorama de la santé 2015 »<sup>30</sup>, l'utilisation d'antidépresseurs entre 2000 et 2013 pour chacun des pays membres (Figure 4). Cette utilisation a considérablement augmenté dans la plupart des pays de l'OCDE depuis 2000 mais reste très variable d'un pays à l'autre. En 2013, l'Islande enregistrait le niveau d'utilisation le plus élevé (double de la moyenne de l'OCDE qui était de 58 Doses Quotidiennes Définies pour 1000 habitants par jour), suivie par l'Australie, le Portugal et le Canada. Il convient de noter que ces utilisations dépendent de la prévalence des maladies nécessitant ce traitement dans chaque pays mais également de la disponibilité des thérapies, des recommandations locales et des habitudes de prescription<sup>25,30</sup>.

Lewer et al. ont examiné l'utilisation d'antidépresseurs à partir des données de l'enquête Eurobaromètre de 2010 qui est une étude transversale des résidents de 27 pays membres de l'Union Européenne (1 000 individus interviewés dans chaque pays)<sup>31</sup> âgés de 15 ans et plus. Les participants ont été interviewés et les données sur l'utilisation de psychotropes au cours des douze derniers mois ont été recueillies lors d'un entretien en face à face. La prévalence d'utilisation d'antidépresseurs dans les 12 derniers mois est de 7.2% en moyenne et varie de

15.7% pour le Portugal à 2.7% pour la Grèce (Figure 5). Cette prévalence a doublé depuis la dernière estimation moyenne de 3.7% en 2001-2003 rapportée par Alonso et al. à partir des données des six pays européens de l'étude ESEMeD<sup>8</sup>.

### 1.2.5.2. En France

Différentes études, s'intéressant à l'évaluation de l'utilisation des antidépresseurs chez les adultes, ont été menées en population française.

Lecadet et al. ont estimé, d'après les bases de données de remboursement de l'assurance maladie, que la prévalence d'utilisation d'antidépresseurs au cours de l'année 2000 était de 9.7% (5.7% chez les hommes contre 13.4% chez les femmes)<sup>10</sup>. La population d'étude était les affiliés au régime général de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés. De ce fait, elle écarte les personnes ayant une activité libérale ainsi que certains régimes spéciaux comme la Mutualité Sociale Agricole.

L'étude transversale ESEMeD a été conduite entre 2001 et 2003 chez 21 425 personnes non institutionnalisées, ayant un domicile fixe et âgées d'au moins 18 ans dans six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie et Pays-Bas)<sup>8</sup>. Concernant la France, 2 894 participants avaient été interviewés et les données sur l'utilisation de psychotropes au cours des douze derniers mois avaient été recueillies lors d'un entretien au domicile. La fréquence d'utilisation des antidépresseurs au cours de l'année écoulée était de 6%<sup>8,32</sup>.

D'après les données de l'ANSM sur l'évolution de l'utilisation de psychotropes en France<sup>12,13</sup> (Figure 1), également rapportées par l'OCDE<sup>30</sup> (Figure 4), l'utilisation d'antidépresseurs est en hausse depuis 1996 et a atteint en 2009 49.8 DDJs/1000 habitants/jour.

Ces enquêtes successives<sup>8,10,32</sup> ont montré une nette augmentation de l'utilisation d'antidépresseurs au cours des dernières décennies et la prévalence des utilisateurs d'antidépresseurs a été estimée entre 6.0 et 9.7%, soit l'équivalent de 3 et 5 millions de personnes.

La mise à disposition en libre accès de la base de données « Open Medic » le 14 décembre 2015 (<http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>), portant sur l'usage du médicament délivré en pharmacie de ville en 2014, a permis d'approximer le nombre de personnes utilisant des antidépresseurs en France cette année-là. Toutes les données sont extraites du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Un total de 59 624 476 boîtes d'antidépresseurs ont été délivrées en 2014, ce qui représentait 5 061 992 personnes utilisant au moins un médicament antidépresseur au cours de l'année.

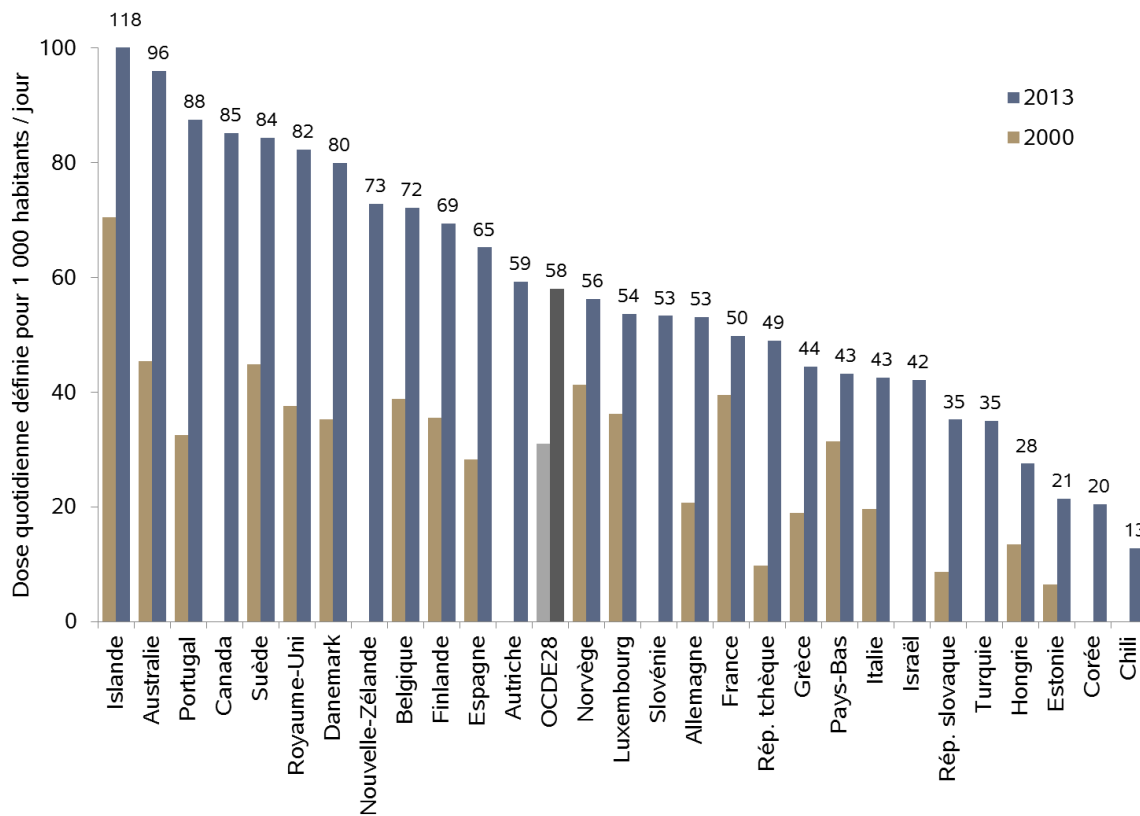


Figure 4. Consommation d'antidépresseurs, 2000-2013 (ou année la plus proche, pour la France 2009). Source: Statistiques de l'OCDE sur la santé 2015, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-fr>

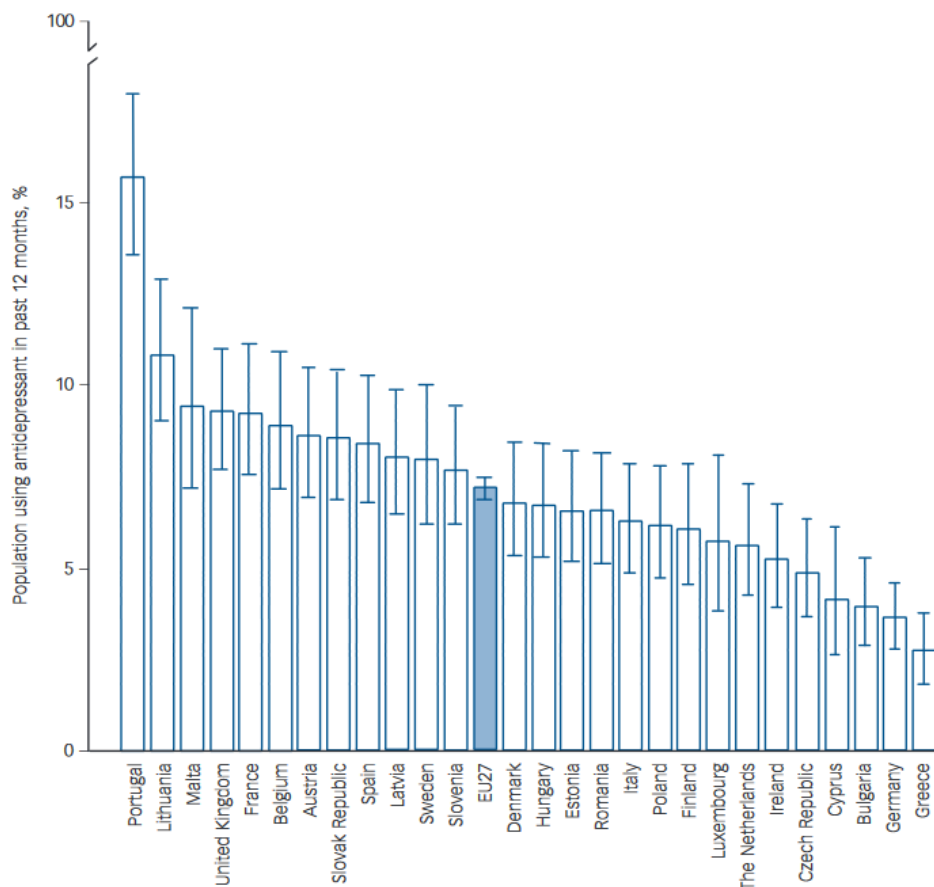


Figure 5. Pourcentage de la population générale ayant utilisé des antidépresseurs au cours des 12 derniers mois, par pays, avec des intervalles de confiance à 95%. Source: Lewer et al. *The British Journal of Psychiatry* Jul 2015, [bjp.bp.114.156786](http://bjp.bp.114.156786); DOI: 10.1192/b

Le **Tableau 2** détaille les caractéristiques de ces utilisateurs. Les personnes utilisant des antidépresseurs étaient en majorité des femmes, des adultes (20-59 ans). Les antidépresseurs principalement prescrits étaient les ISRSs, suivis par ceux de la classe « autres », puis ceux de type imipramine et enfin les IMAOs. Le **Tableau 3** présente le nombre de boîtes d'antidépresseurs délivrées en fonction du prescripteur. Les premiers prescripteurs étaient les médecins généralistes, suivis par les prescripteurs salariés (principalement les hôpitaux publics) et les psychiatres. Le montant de remboursement par l'assurance maladie des antidépresseurs s'élevait à 453 865 883,43€.

Tableau 2. Caractéristiques des personnes ayant utilisé au moins une fois un antidépresseur en 2014 (données « Open MEDIC », base de données NB\_2014\_ATC3\_AGE\_SEXE et NB\_2014\_ATC4\_AGE\_SEXE ; source : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>)

Caractéristiques	Nombre de personnes ayant utilisé des antidépresseurs (N06A)	Nombre de boîtes délivrées
<b>Total</b>	5 061 992	59 624 476
<b>Sexe</b>		
Hommes	1 603 898	18 219 918
Femmes	3 441 501	41 368 463
« Modalité floutée »	16 593	36 095
<b>Age (années)</b>		
0-19	65 919	434 079
20-59	2 740 766	30 177 670
60 et plus	2 232 593	28 939 998
« Modalité floutée »	22 714	72 729
<b>Classes d'antidépresseurs (classes mutuellement non exclusives)</b>		
Type imipramine(N06AA)	770 743	5 591 470
ISRSs (N06AB)	3 235 027	35 905 909
IMAO (N06AG et N06AF)	9390	135 414
Autres (N06AX)	1 669 388	17 991 683

Tableau 3. Nombre de boîtes délivrées en fonction du libellé du prescripteur (données « Open MEDIC », base de données NB\_2014\_ATC3\_SPE; source : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>)

Libellé du prescripteur	Nombre de boîtes délivrées
Médecine générale libérale	38 050 383
Prescripteurs salariés	12 947 741
Psychiatrie libérale	7 424 421
Modalité floutée	619 466
Neurologie libérale	267 496
Rhumatologie libérale	72 930
Pathologie cardio-vasculaire libérale	50 605
Gynécologie obstétrique libérale	33 296
Endocrinologie et métabolisme libéral	30 377
Médecine interne libérale	24 284
Chirurgie libérale	22 228
Ophthalmologie libérale	13 659
Anesthésiologie - réanimation libérale	11 308
Gastro-entérologie et hépatologie libérale	11 007
Dermatologie et vénérologie libérale	9 668
Prescripteurs de ville autres que médecins (Dentistes, Auxiliaires médicaux, Laboratoires, Sages-Femmes)	9 272
Radiologie libérale	8 599
Oto-rhino-laryngologie libérale	6 977
Médecine physique et de réadaptation libérale	3 311
Pneumologie libérale	2 948
Néphrologie libérale	2 275
Pédiatrie libérale	1 957
Stomatologie libérale	268
Anatomie-cytologie-pathologique libérale	0
Directeur laboratoire médecin libéral	0
<b>Total</b>	<b>59 624 476</b>

## 1.2.6. Risques sanitaires associés à l'utilisation d'antidépresseurs

Compte tenu de la prescription croissante des antidépresseurs et de l'augmentation importante du nombre de personnes qui prennent ces médicaments, la question de leur impact sur la santé des populations se pose et nécessite d'être clarifiée par des travaux de recherche. En effet, l'utilisation des médicaments antidépresseurs n'est pas sans risque pour les utilisateurs. Il existe des risques sur la santé bien connus ou avérés et des risques pour lesquels l'impact de l'utilisation d'antidépresseurs est pour l'instant suspecté et débattu. Ces différents risques seront brièvement présentés dans cette partie du manuscrit.

### 1.2.6.1. Risques connus

Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les antidépresseurs présentent des effets indésirables dits prévisibles. Les risques connus les plus fréquents liés à l'utilisation de ce type de médicaments sont détaillés dans les paragraphes suivants et sont extraits de trois sources principales : 1) le rapport de l'ANSM sur le « bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte »<sup>23</sup>, 2) l'ouvrage « Les antidépresseurs »<sup>33</sup>, 3) l'ouvrage « Psychopharmacologie essentielle (4<sup>e</sup> édition) : Bases neuroscientifiques et applications pratiques »<sup>34</sup>.

#### Les effets indésirables dits bénins

Les antidépresseurs de type imipramine peuvent entraîner des effets atropiniques, aussi appelés anticholinergiques, de type sécheresse buccale, mydriase (augmentation du diamètre de la pupille), trouble de l'accommodation (altération de la netteté des images pour des distances différentes de vision), constipation, dysurie (anomalie de l'évacuation des urines) et rétention urinaire.

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAOs sont l'insomnie et les troubles de la vigilance.

Les ISRS peuvent induire des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une hypersudation, des céphalées, une activité motrice augmentée et inadaptée (agitation), des troubles du sommeil, des tremblements, des vertiges, une asthénie (communément appelée fatigue) et des dysfonctionnements sexuels (baisse de la libido, inhibition des réflexes spinaux d'orgasme et d'éjaculation).



Parmi les antidépresseurs de la classe « autres », le milnacipran, la venlafaxine, la duloxétine, l'agomélatine et le bupropion peuvent entraîner des troubles digestifs et des insomnies. Excepté le bupropion, ces antidépresseurs peuvent également générer des céphalées.

### Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une conséquence prévisible d'un excès de sérotonine et de ses effets agonistes au niveau des récepteurs des systèmes nerveux central et périphérique. Il se manifeste par l'apparition d'un ensemble de symptômes simultanés ou séquentiels : des troubles psychiques (agitation, confusion, hypomanie), des troubles végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), des troubles moteurs (contractions musculaires rapides et involontaires, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité) ou des troubles digestifs (diarrhée). Ce syndrome est un effet secondaire potentiellement grave, voire létal, et pouvant être induit par toutes les classes d'antidépresseurs. Il est souvent secondaire à un surdosage médicamenteux, à certaines associations médicamenteuses ou à une intoxication volontaire.

### Le syndrome d'arrêt

Le syndrome d'arrêt aussi appelé syndrome de sevrage est défini par l'ensemble des signes survenant lors de l'arrêt brutal d'un traitement par antidépresseur. Il peut également se manifester à la suite d'une réduction de dose, d'un changement d'antidépresseur ou lors d'un oubli de prise du traitement par les individus. Une étude de 2006 a estimé que le taux de syndrome d'arrêt des antidépresseurs variait en fonction de la classe médicamenteuse : 29.4% pour les antidépresseurs de type imipramine, 32.2% pour les IMAOs, 42 à 86% pour la venlafaxine (classe « autres ») et les ISRSs comme la paroxétine et la fluvoxamine, et 0 à 15% pour les ISRSs de type fluoxétine et la sertraline<sup>35</sup>.

### La prise de poids

Bien qu'une prise de poids puisse survenir suite à l'utilisation d'antidépresseurs, cet effet indésirable a principalement été confirmé pour les antidépresseurs de type imipramine et corrélé avec l'intensité du blocage des récepteurs histaminergiques H1 centraux. De même pour la miansérine et la mirtazapine (antidépresseurs « autres »), pour lesquelles le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> pourrait également être en cause.

### Les effets cardiovasculaires

Les antidépresseurs de type imipramine peuvent induire des tachycardies, des hypotensions orthostatiques, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire et des troubles de la conduction cardiaque (bradychardie). En cas de surdosage, ils peuvent être responsables d'arrêt cardiaque et de mort subite.

Les IMAOs peuvent engendrer des hypotensions permanentes et orthostatiques ou, au contraire, des crises hypertensives en cas d'ingestion de tyramine (monoamine présente en quantité considérable dans les fromages, le chocolat, la levure de bière...).

Parmi les antidépresseurs de la classe « autres », le milnacipran, la venlafaxine et la duloxétine peuvent avoir comme effets indésirables des modifications du rythme cardiaque et de la tension artérielle (hyper et hypotension). Le bupropion peut engendrer tachycardie et hypertension artérielle.

#### 1.2.6.2. Risques suspectés/controversés

Au-delà de ces risques bien connus et identifiés, l'utilisation d'antidépresseurs est également suspectée d'être associée à d'autres risques de santé même si les résultats sont contradictoires ou non concluants. Dans cette partie, le risque de mortalité sera tout d'abord présenté, suivi de trois risques potentiels majeurs que sont: le risque de virage maniaque, le risque suicidaire et le risque de maladies cardiométaboliques.

#### Risque de mortalité

L'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité, que ce soit en population générale ou spécifique, reste débattue au regard des résultats contradictoires retrouvés dans la littérature.

Une étude de cohorte britannique, utilisant la base de données de soins primaires, QResearch, s'est intéressée à l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité toutes causes chez 60 746 personnes âgées de 65 ans et plus ayant un diagnostic de dépression à l'entrée dans l'étude<sup>36</sup>. Un risque augmenté de mortalité toutes causes a été retrouvé chez les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques (HR=1.16, IC à 95% : 1.10-1.22), d'ISRSs (HR=1.54, IC à 95% : 1.48-1.59), d'antidépresseurs « autres » (HR=1.66, IC à 95% : 1.56-1.77) comparés aux non-utilisateurs. Une étude danoise, basée sur les données de registre du « Danish

National Health Service », s'est intéressée à l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité chez 121 252 patients ayant survécu à leur première hospitalisation pour insuffisance cardiaque<sup>37</sup>. Un risque augmenté de mortalité toutes causes a été retrouvé chez les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques (HR=1.23, IC à 95% : 1.07-1.19), d'ISRSs (HR=1.30, IC à 95% : 1.27-1.33), d'antidépresseurs « autres » (HR=1.41, IC à 95% : 1.36-1.47) comparés aux non-utilisateurs. A l'inverse, un risque diminué de mortalité cardiovasculaire a été mis en évidence chez les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques (HR=0.92, IC à 95% : 0.88-0.96), d'ISRSs (HR=0.88, IC à 95% : 0.86-0.90), d'antidépresseurs « autres » (HR=0.80, IC à 95% : 0.77-0.83) comparés aux non-utilisateurs. Une étude américaine, basée sur les données de la cohorte longitudinale « Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke » (REGARDS) portant sur 29 616 participants âgés de 45 ans et plus, a mis en évidence une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité toutes causes (HR=1.12, IC à 95% : 1.01-1.24). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'association avec le risque de mortalité cardiovasculaire<sup>38</sup>.

Cependant, une étude de cohorte écossaise basée sur les données d'un échantillon représentatif de la population générale vivant dans un ménage (N=14 784), n'a pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité toutes causes ou cardiovasculaire chez des personnes âgées de 35 ans et plus n'ayant pas d'antécédent clinique cardiovasculaire<sup>39</sup>. De même, une méta-analyse, basée sur 70 essais cliniques contrôlés contre placebo randomisés en double aveugle incluant un total de 18 526 patients, n'a pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de mortalité toutes causes<sup>40</sup>. Cependant, les auteurs précisent dans leur discussion que ces essais présentaient des limites concernant leur schéma d'étude et des disparités dans les rapports d'étude ce qui a pu engendrer une sous-déclaration des issues défavorables.

### Risque de virage maniaque

La survenue de virages maniaques (passage brusque de l'humeur dépressive à l'humeur maniaque) spontanée ou pharmacologiquement induite est un risque connu dans les troubles bipolaires avérés. Des études<sup>41-44</sup> ont indiqué qu'entre 24 et 44% des patients bipolaires souffraient de virage maniaque sous antidépresseurs. Elle n'est toutefois pas attendue dans les troubles unipolaires (trouble dépressif majeur et trouble dysthymique) alors que des études<sup>41,44,45</sup> ont mis en évidence qu'entre 1 et 6% des patients unipolaires présentent un virage maniaque sous antidépresseurs. Cependant, la littérature sur ce sujet est vaste et les résultats des études divergent. Olié et Courtet précisent dans un chapitre dédié à cette problématique que le risque de virage

maniaque sous antidépresseurs reste une question ouverte mais qu'il convient cependant de rester prudent quant à l'émergence d'une perturbation de l'humeur, d'irritabilité, d'agitation sous antidépresseurs, puisque ces changements ont été associés au risque de passage à l'acte suicidaire<sup>46</sup>.

### Risque suicidaire

Depuis presque deux décennies, le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et les idées ou comportements suicidaires chez les patients déprimés fait débat. Chez l'adulte, les résultats des études sont contradictoires. Une étude, basée sur une large cohorte britannique de plus de 230 000 patients ayant eu un diagnostic de dépression, a mis en évidence une association entre les différentes classes d'antidépresseurs et le risque de suicide et de tentative de suicide ou de blessures volontaires<sup>47</sup>. Une revue de 702 essais randomisés contrôlés incluant 87 650 personnes a indiqué une association entre un traitement par ISRS et les tentatives de suicide<sup>48</sup>. Une méta-analyse, portant sur la totalité des données de l'industrie pharmaceutique, a conclu que l'utilisation d'antidépresseurs n'était pas associée à une augmentation du risque de suicide<sup>49</sup>. Barbui et al., dans une méta-analyse de huit études observationnelles incluant au total plus de 200 000 personnes déprimées traitées par ISRS, a indiqué que le traitement par ISRS était associé à un risque réduit de suicide chez les adultes avec dépression<sup>50</sup>. Le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque suicidaire est complexe et reste controversé. L'ANSM recommande de « mettre en place une surveillance particulière du risque suicidaire, avec des consultations plus fréquentes chez les patients déprimés traités par antidépresseurs, en particulier en début de traitement ou lors de la survenue de symptômes tels qu'une insomnie, une irritabilité, une anxiété, une hyperactivité et *a fortiori* des idées suicidaires »<sup>23</sup>.

### Risque de maladies cardiométaboliques

Les maladies cardiométaboliques regroupent les maladies cardiovasculaires (par exemple les maladies coronariennes, l'arythmie, l'accident vasculaire cérébral) et les maladies métaboliques (principalement le diabète) qui partagent les mêmes facteurs de risque. Le diabète peut lui-même entraîner des complications cardiovasculaires. Depuis quelques années, la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et les maladies cardiométaboliques a fait l'objet de nombreuses études mais demeure débattue, particulièrement pour le diabète de type II.

Des études observationnelles ont mis en évidence une augmentation du risque de maladie coronarienne chez les utilisateurs d'antidépresseurs. Cette augmentation de risque était principalement observée chez les utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine<sup>51-54</sup> et chez les utilisateurs ISRSs<sup>36,54-56</sup>. Au contraire, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de maladie coronarienne<sup>51,57-60</sup> ou ont mis en évidence une diminution du risque<sup>61-63</sup>.

Dans la même veine, des études se sont intéressées à l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les troubles du rythme et de la conduction<sup>64-67</sup>. Deux études ont mis en évidence une association entre l'utilisation de citalopram (ISRS) et altération du rythme et de la conduction<sup>64,65</sup>, alors que trois autres études n'ont pas retrouvé cette association<sup>56,66,67</sup>.

Concernant le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les utilisateurs d'antidépresseurs, les résultats des études sont plus homogènes et indiquent un risque accru d'AVC chez les utilisateurs d'ISRSs<sup>36,60,68-71</sup>. Dans le cas des AVC hémorragiques, l'association pourrait résulter de l'augmentation du risque de complications hémorragiques. En effet, les ISRSs limitent l'absorption de la sérotonine circulante par les thrombocytes, ce qui pourrait conduire à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et par suite, à l'altération de l'hémostase<sup>36,72,73</sup>. Dans le cas des AVC ischémiques, l'hypothèse d'un effet vasoconstricteur secondaire à l'utilisation d'ISRSs et médié par le récepteur 5-hydroxytryptamine-2 (5-HT<sub>2</sub>) est proposée dans la littérature<sup>71,74</sup>.

Les études sur l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète ont fait l'objet de nombreuses publications. Plusieurs revues systématiques de la littérature<sup>75,76</sup> et méta-analyses<sup>76,77</sup> récentes ont montré que les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient un risque plus important de diabète de type II (diabète non insulino-dépendant) que les non-utilisateurs. Ce sur-risque était principalement retrouvé chez les utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine et chez les utilisateurs d'ISRSs. Cependant, comme précisé dans la conclusion de Barnard et al., deux études ont suggéré que cette association n'était sans doute pas causale. Ces études ont évoqué un biais d'indication et/ou de détection comme explication possible de cette relation. Un biais d'indication impliquerait que la « véritable » association ne serait pas entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II mais entre l'indication pour laquelle ces médicaments sont utilisés (la dépression) et l'incidence du diabète de type II. Un biais de détection indiquerait que les personnes traitées par antidépresseurs auraient plus de chance d'être diagnostiquées pour un autre problème de santé comme le diabète puisqu'elles recourent vraisemblablement plus souvent au système de soins que les personnes non traitées ou non malades.

### 1.3. Justification du travail de thèse

Les maladies cardiométaboliques constituent un problème majeur de santé publique au niveau mondial. En effet, ces maladies font partie des principales causes de décès des adultes dans le monde et leurs impacts sur l'espérance de vie ainsi que sur la qualité de vie sont considérables. Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>78</sup>, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez l'adulte dans le monde avec 17.5 millions de décès liés à ces maladies en 2012, ce qui représente 37.0% de la mortalité par maladie non transmissible. D'après les projections de Mathers & Loncar<sup>79</sup>, ces maladies devraient rester la première cause de décès dans le monde d'ici à l'horizon 2030. Selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire (INVS), les maladies cardiovasculaires ont engendré plus de 140 000 décès en France en 2011 (2ème cause de décès). Au total, 2.4 millions de personnes étaient en affection longue durée pour hypertension sévère ou maladie coronaire en 2013 en France. Le diabète représente la quatrième cause de mortalité chez l'adulte dans le monde avec 1.5 millions de personnes décédées des suites de cette maladie en 2012, ce qui représentait 4% de la mortalité globale par maladie non transmissible<sup>78</sup>. Toujours selon les données de l'INVS, près de 35 000 personnes sont décédées des suites de diabète en France en 2009. La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 4.6 % en 2012<sup>80</sup>, tous régimes d'Assurance maladie confondus, et a été actualisée à 4.7% en 2013, soit plus de 3 millions de personnes traitées pour un diabète. Une augmentation de la prévalence du diabète est observée depuis les années 2000.

La prévention de ces maladies cardiométaboliques représente donc un véritable enjeu de santé publique, et cela passe par l'identification de leurs facteurs de risque. Certains d'entre eux ont déjà été identifiés et incluent, de manière non exhaustive, l'âge avancé, le sexe, l'ethnie, le surpoids/l'obésité, l'inactivité physique, l'alimentation peu saine, la tension artérielle élevée, l'intolérance au glucose, le taux de cholestérol élevé, etc. Le diabète est lui-même un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Comme indiqué précédemment, l'utilisation d'antidépresseurs est récemment apparue dans la littérature comme un facteur de risque potentiel pour ces maladies.

Face à l'utilisation croissante de ces médicaments et à l'augmentation concomitante de la prévalence des maladies cardiométaboliques dans la société française, il est primordial de disposer de données probantes sur cette problématique issues d'études observationnelles françaises. En effet, l'examen des données de la littérature indique l'existence de peu d'études sur les liens entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque cardiométabolique en France. Ce sera donc l'objet de ce travail de thèse.

## 1.4. Objectifs de la thèse

La présente recherche s'inscrit dans le sillage des études dont le but était d'examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de pathologies chroniques fréquentes.

### 1.4.1. Objectif général

L'objectif général de ce travail de thèse est d'étudier, à partir des données des cohortes françaises E3N et D.E.S.I.R., l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique, dans une perspective de compréhension des mécanismes sous-jacents. Il est donc proposé, dans le cadre de cette thèse, d'aborder le risque cardiométabolique selon trois approches phénotypiques :

- le phénotype plasmatique, en s'intéressant à différents marqueurs du métabolisme glucidique
- le phénotype intermédiaire, en s'attachant au syndrome métabolique qui est un facteur de risque de la survenue d'un diabète de type II et de maladies cardiovasculaires
- le phénotype clinique, avec le diabète de type II

Le phénotype clinique permettra d'évaluer la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II qui demeure controversée. Les phénotypes plasmatique et intermédiaire permettront de tester certains mécanismes invoqués dans la littérature.

### 1.4.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques, tels que présentés dans la **Figure 6**, se déclinent comme suit :

**Objectif 1** - Etudier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II.

**Objectif 2** - Etudier l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et les changements de quatre marqueurs du métabolisme glucidique : la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (mesure intégrative du contrôle glycémique), la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à l'insuline (mesure reflétant le mécanisme d'insulino-résistance).

**Objectif 3** - Etudier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique.

L'hypothèse centrale de cette thèse est que si l'utilisation d'antidépresseurs impacte le risque cardiométabolique, alors elle devrait être associée à l'incidence du diabète de type II, à une altération du métabolisme du glucose, mais également au syndrome métabolique.

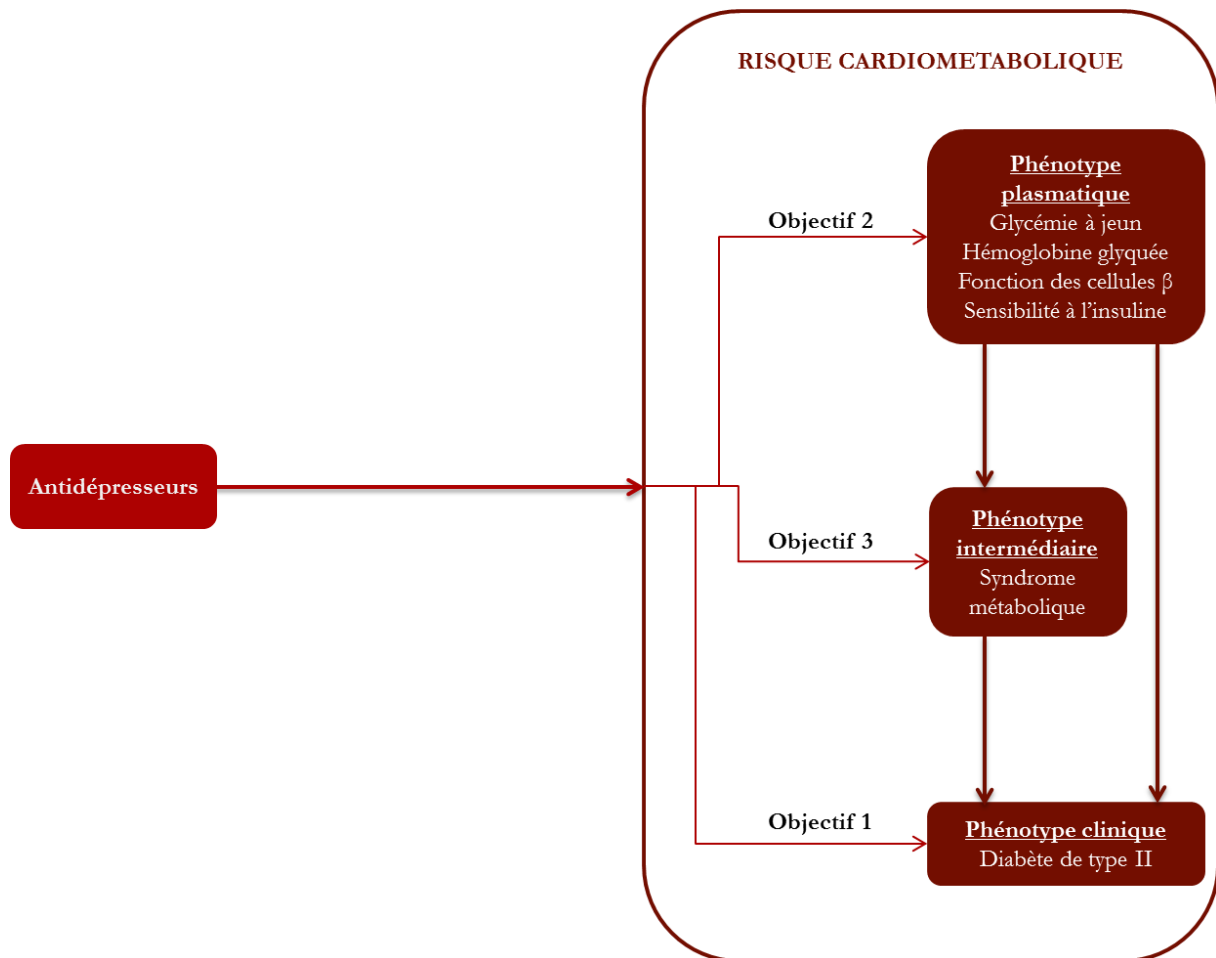


Figure 6. Représentation schématique des objectifs du travail de thèse

## 1.5. Cadre conceptuel de la thèse

Comme indiqué dans le paragraphe 1.3., l'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique. Cette relation s'inscrit dans un cadre conceptuel plus large tel que présenté dans la [Figure 7](#).

Tout d'abord, les antidépresseurs font partie, en France, des médicaments soumis à une réglementation de prescription et de dispensation. Ils sont inscrits sur la liste I, ce qui signifie qu'ils peuvent être délivrés uniquement sous ordonnance simple non renouvelable (sauf inscription d'une mention contraire du médecin « à renouveler x fois ») et que la quantité délivrée se fait par fraction de 30 jours au maximum. L'obtention d'antidépresseurs, et par la suite leur



utilisation, est donc sujette à un contact préalable avec un médecin au cours duquel un diagnostic aura été émis. Comme indiqué dans le paragraphe 1.2.4., les antidépresseurs sont généralement prescrits à la suite d'un diagnostic de dépression d'intensité modérée ou sévère mais peuvent également être prescrits pour un large éventail d'autres problèmes de santé (céphalées, douleurs neuropathiques, aide à l'arrêt du tabac, etc.).

Ensuite, l'association bidirectionnelle entre la dépression et le risque cardiométabolique est bien établie dans la littérature<sup>81,82</sup>. L'éventail des autres problèmes de santé pourraient être liés au risque cardiométabolique et/ou entraîner une dépression dite caractérisée.

Enfin, la dépression dite caractérisée et les autres problèmes de santé sont eux-mêmes associés à de nombreux facteurs de risque de type génétique, environnemental, sociodémographique etc. Ces derniers pourraient également être des facteurs indépendants du risque cardiométabolique.

Dans ce travail, la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable d'exposition) et le risque cardiométabolique (variable d'intérêt) sera étudiée en tenant compte des facteurs de risque associés. Les mécanismes potentiels principaux suspectés comme impliqués dans cette relation sont principalement la prise de poids et l'insulino-résistance.

Ce manuscrit est structuré en six chapitres. A la suite de ce chapitre introductif, une description détaillée des populations d'études sur lesquelles repose ce travail de thèse (les cohortes E3N et D.E.S.I.R.). Le chapitre 3 s'intéresse à la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II. Le quatrième chapitre traite de la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et les trajectoires de quatre marqueurs du métabolisme glucidique. Le cinquième porte sur la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique. Enfin, la discussion générale de ce travail de recherche est proposée dans le sixième chapitre.

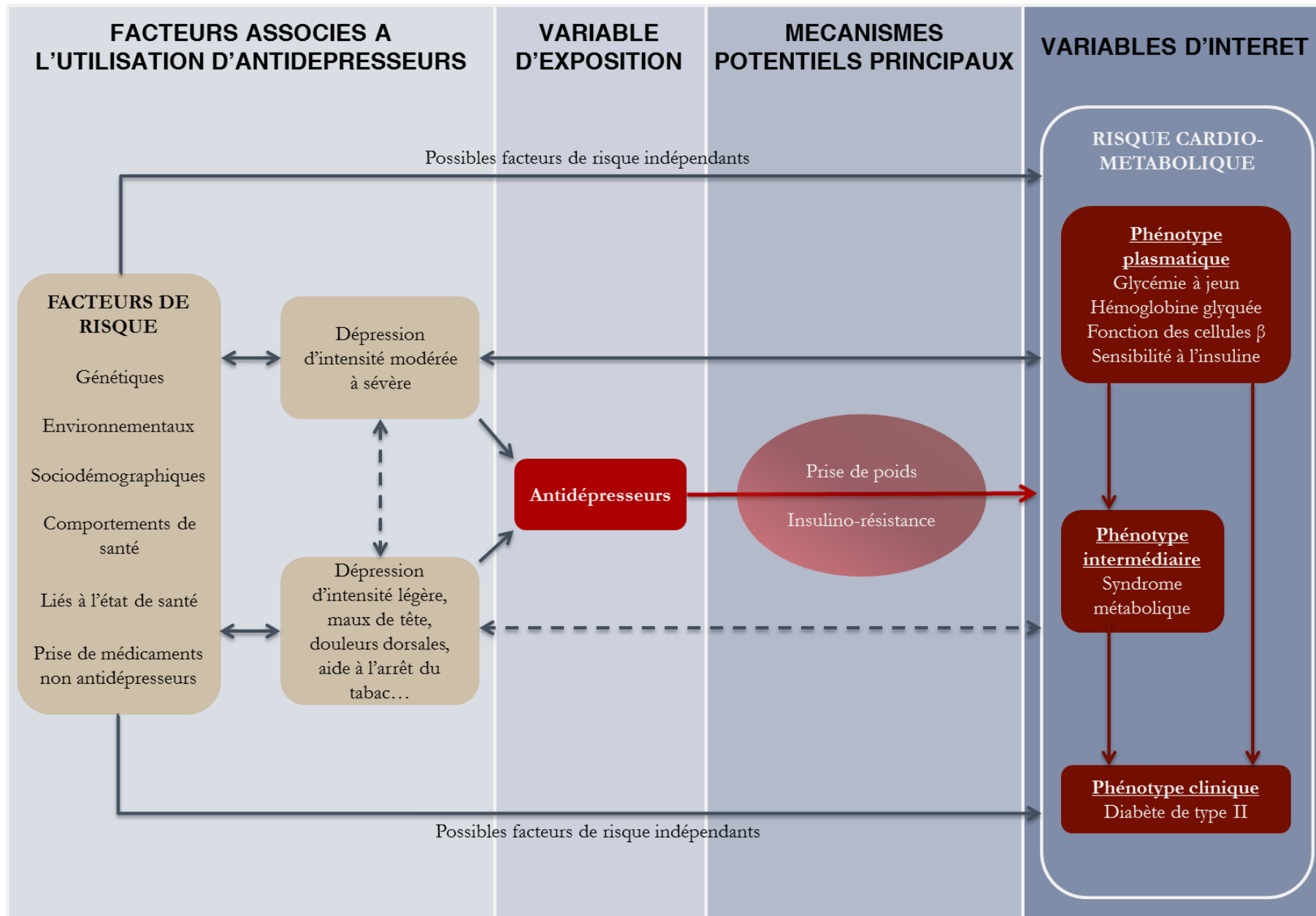


Figure 7. Cadre conceptuel du travail de thèse



# CHAPITRE 2

## POPULATIONS ETUDIEES



Pour répondre à ces objectifs, ce travail de thèse repose sur les données de deux grandes cohortes prospectives françaises : l'étude E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) et l'étude D.E.S.I.R. (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance)

## **2.1. La cohorte E3N**

### 2.1.1. Les objectifs de l'étude

L'étude prospective E3N est une cohorte française mise en place en 1990, dont l'objectif initial était d'étudier les facteurs de risque (hormonaux, reproductifs, alimentaires, liés au mode de vie etc.) des principaux cancers chez la femme. Cet objectif s'est depuis élargi à d'autres maladies chroniques<sup>83,84</sup>.

### 2.1.2. La population

La cohorte E3N est constituée de 98 995 femmes âgées entre 40 et 65 ans au début de l'étude. Elles ont été recrutées, à partir de juin 1990, sur le principe du volontariat.

Pour participer à l'étude, les femmes devaient :

- être âgées entre 40 et 65 ans
- être adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)
- résider en France métropolitaine

Le choix des femmes adhérentes à la MGEN a été motivé par la nécessité d'optimiser les chances de suivi à long terme, d'inclure des femmes capables de remplir régulièrement des questionnaires détaillés et de réduire le nombre de perdus de vue grâce à la mise à jour des fichiers de la MGEN.

L'inclusion définitive des femmes dans l'étude a été réalisée après l'obtention d'un accord de participation signé au moment du recrutement. Les participantes ont alors été régulièrement suivies au moyen d'auto-questionnaires ; suite à un premier questionnaire lors du recrutement (Q1), 10 questionnaires de suivis ont été envoyés (Q2 à Q11) tous les deux ou trois ans environ entre 1992 et 2014 (Figure 8). De plus, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, la MGEN fournit chaque trimestre l'ensemble de ses fichiers de remboursement.

L'étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

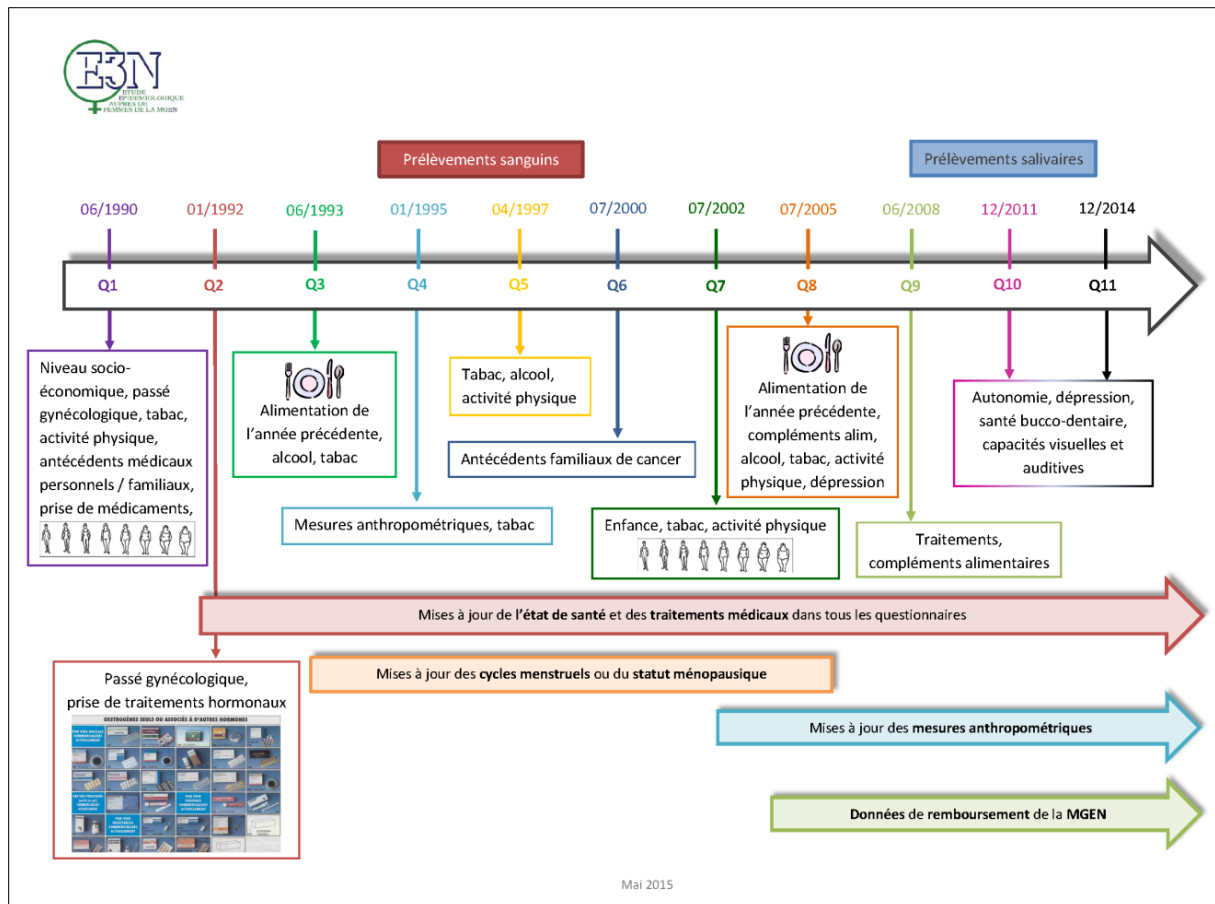


Figure 8. Calendrier des auto-questionnaires de l'étude E3N

### 2.1.3. Le recueil des données

Les auto-questionnaires comportaient des sections sur les caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques, les comportements de santé, certains facteurs reproductifs et hormonaux, l'état de santé général et la prise de traitement médicamenteux.

La MGEN ayant mis à disposition depuis 2004 ses fichiers de remboursement, des données actualisées tous les trimestres sont disponibles concernant les médicaments et les consultations en médecine de ville.

Les variables qui ont été utilisées dans ce travail de thèse sont détaillées ci-dessous.

### 2.1.3.1. L'utilisation de médicaments antidépresseurs

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, l'ensemble des données de soins ont été fournies par la MGEN chaque trimestre pour toutes les participantes de l'étude E3N. En particulier, les remboursements de médicaments (y compris les spécialités supprimées et les génériques) étaient identifiables grâce à la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) du médicament<sup>85</sup> qui est une norme internationale de la « World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » (WHOCC) destinée à classer les médicaments.

Le système de codage ATC se compose en 5 niveaux (Figure 9) : le groupe anatomique, thérapeutique, pharmacologique, chimique et la substance chimique. L'identification des médicaments antidépresseurs a été réalisée par le code ATC N06A (N : système nerveux, N06 : psychoanaleptiques, N06A : antidépresseurs). Celle des différentes classes d'antidépresseurs a été effectuée à l'aide des codes ATC N06AA pour les antidépresseurs de type imipramine, N06AB pour les ISRSs, N06AF et N06AG pour les IMAOs et N06AX pour les « autres » antidépresseurs.

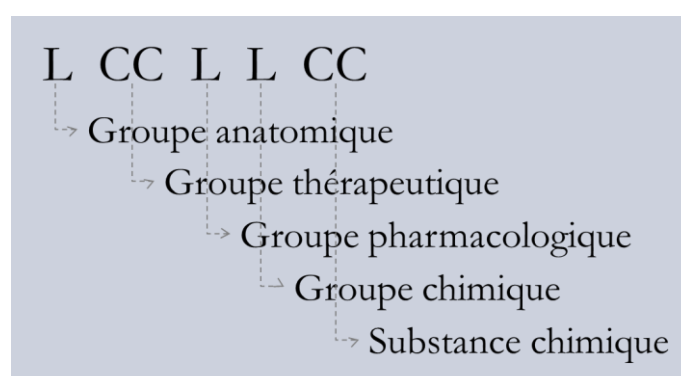


Figure 9. Système de classification ATC. C, Chiffre; L, Lettre.

La totalité des remboursements d'antidépresseurs pour chaque femme a été extraite. Un remboursement correspondait à un contenant (boîte de comprimés, d'ampoules, flacon...) de médicament délivré et incluait le code ATC, le code identifiant de présentations (CIP) et la date du remboursement du médicament. Afin de déterminer les périodes d'utilisation *versus* non-utilisation des antidépresseurs et en considérant que la date de remboursement correspondait à la « date de début » d'utilisation, il a été nécessaire de déterminer la « date de fin ». Pour cela il fallait connaître la posologie prescrite par le professionnel de santé (par exemple : x comprimés par jour pendant x jours), mais celle-ci n'était pas disponible dans les fichiers fournis par la MGEN. L'estimation de ces posologies s'est donc faite comme suit :



- à partir du code CIP de chaque antidépresseur, une première étape consistait à obtenir la dose (mg) contenue dans une unité commune de dispensation (UCD, par exemple un comprimé, une ampoule, une solution buvable...) ainsi que le nombre d'UCD par contenant (une boîte de comprimés, une boîte d'ampoules, un flacon...). La dose par contenant a alors pu être définie en multipliant la dose contenue dans une UCD par le nombre d'UCD par contenant.
- une seconde étape, toujours à partir des codes CIP, consistait à recueillir les posologies usuelles par jour chez l'adulte des différents antidépresseurs. Il a été choisi de considérer la posologie usuelle minimale par jour. Pour chaque médicament, la période d'utilisation en nombre de jours a été calculée en divisant la dose par contenant (obtenue à l'étape précédente) par la posologie usuelle journalière.
- finalement, avec le nombre de jours d'utilisation par contenant, il a été possible de calculer une « date de fin » d'utilisation par remboursement. Si moins de 90 jours séparaient la date de fin du remboursement et celle de début du remboursement suivant, alors la période d'utilisation était considérée sans arrêt. Cette période de grâce de 90 jours a été choisie de sorte que l'évènement d'intérêt, se produisant pendant cette courte période d'arrêt entre deux périodes d'utilisation, soit attribué à l'utilisation d'antidépresseurs. S'il y avait plus de 90 jours d'écart, le temps entre la date de fin du premier remboursement et celle de début du suivant était considéré comme une période de non-utilisation.

Tout au long du suivi, une variable dichotomique indiquant l'« utilisation d'antidépresseurs » a été créée. Une variable en cinq catégories, définies suivant les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs, a également été créée : 1) les participantes n'utilisant pas d'antidépresseurs ; 2) utilisation d'antidépresseurs de « type imipramine » seulement ; 3) utilisation d'« ISRSs » seulement ; 4) utilisation d'antidépresseurs de classe « autres » ; 5) utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs (groupe « mixte »). Pour ce travail de thèse, la catégorie « utilisation d'IMAOs seulement » n'a pas été incluse dans cette variable en raison du petit nombre d'utilisations d'IMAOs rapportées par les participantes de la cohorte E3N au cours du suivi. Ce faible nombre peut s'expliquer par la faible prescription de ces antidépresseurs compte tenu de leurs effets indésirables.

### 2.1.3.2. Les cas de diabète

Les cas de diabète dans la cohorte E3N ainsi que leurs dates de diagnostics ont été identifiés et validés à la suite d'une procédure en deux étapes.

Un premier ensemble de cas potentiels de diabète a été construit, comprenant les femmes ayant déclaré, dans au moins un des huit questionnaires envoyés jusqu'en 2005, soit :

- un diabète
- suivre un régime alimentaire spécifique aux individus diabétiques
- avoir pris des antidiabétiques
- avoir déclaré une hospitalisation pour cause de diabète

Un total de 4 289 femmes a donc été identifié. Parmi elles, 2 315 cas ont été validés à partir des renseignements sur la prescription d'antidiabétiques des fichiers de remboursement de la MGEN entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 30 juin 2007. Pour les autres, un questionnaire dédié à la validation des cas de diabète a été envoyé aux femmes avec une adresse valide (n=1 735). Il y était question de la circonstance du diagnostic (date, symptômes, données biologiques sur la glycémie), des traitements en cours (traitement antidiabétique, régime alimentaire, activité physique), et du suivi du diabète (dernier examen des taux de glucose et d'A1C (hémoglobine)). Environ 84% des femmes ont répondu au questionnaire et 342 cas de diabète supplémentaires ont alors été validés. Ainsi dans ce premier ensemble de cas potentiels, 2 657 cas de diabète ont été validés. Parmi les 1 632 cas non-validés, 1 144 ont rapporté n'avoir été diabétiques qu'une seule fois durant le suivi.

Un second ensemble de cas potentiellement diabétiques a ensuite été construit, exclusivement à partir des fichiers de remboursement de la MGEN (n=1 216) sans déclaration préalable de diabète dans les huit questionnaires. Le questionnaire précité, destiné à valider les cas de diabète, a également été envoyé à ce second groupe et 734 personnes ont répondu. Les non-cas ont été considérés, comme les femmes qui déclaraient être non-diabétiques et qui avaient été remboursées pour un antidiabétique seulement une fois entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 30 juin 2007 (N=233). Les cas retenus sont les femmes ayant confirmé être diabétiques (N=458) ainsi que celles qui ne répondaient pas au questionnaire spécifique, mais qui avaient au moins deux remboursements d'antidiabétiques sur la période considérée (N=381). Les 144 cas restants ont été considérés comme non-validés.

A partir des deux ensembles de cas, un total de 3 496 cas de diabète a été validé au 30 juin 2007. Cette procédure a ensuite été appliquée à la totalité de la période 1990-2012 de l'étude E3N et un total de 5 020 cas de diabète a été validé au 27 février 2012.

Il est à noter que cette procédure ne permettait pas de distinguer les cas de diabète de type I et de type II. Cependant, un nombre très faible de cas incidents de diabète de type I est attendu compte tenu de l'âge des femmes de la cohorte. C'est pourquoi l'ensemble des cas de diabète a été considéré dans cette thèse comme des cas de diabète de type II.

### 2.1.3.3. Les co-variables

#### Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques ont été recueillies à différents auto-questionnaires au cours du suivi et incluaient l'âge, le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

**L'âge** de chaque participante, au moment de la réponse aux questionnaires, a été déterminé à partir de leur date de naissance.

**Le statut marital** a été obtenu aux questionnaires Q1 (1990), Q5 (1997), Q7 (2002), Q8 (2005), Q9 (2008), Q10 (2011) et Q11 (2014) à partir d'une question qui comportait initialement les 2 modalités suivantes : vit en couple, ne vit pas ou ne vit plus en couple. Ces modalités ont ensuite évolué, avec à Q5 : célibataire, vit en couple, veuve, séparée, divorcée. A Q7, Q8, Q9 et Q11: célibataire, mariée/en couple, veuve, divorcée/séparée. Et enfin à Q10 : célibataire, mariée/en couple, divorcée/séparée, veuve, seule avec ami. Les différentes modalités ont été regroupées pour ce travail de thèse en quatre catégories : célibataire, mariée ou en couple, veuve, divorcée ou séparée.

**Le niveau d'éducation** a été recueilli à l'inclusion (Q1, 1990) et classé en 3 catégories : <12 ans (niveau d'éducation inférieur au premier cycle secondaire), 12-14 ans (niveau d'éducation du premier cycle secondaire) et  $\geq 15$  ans (niveau d'éducation du second cycle secondaire et supérieur).

**Le statut d'emploi** a été défini aux questionnaires Q3 (1993), Q5 (1997), Q6 (2000), Q7 (2002), Q8 (2005) et Q10 (2011) en deux catégories : actif et non actif.

#### Comportements de santé et caractéristiques anthropométriques

Les comportements de santé, tels que la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'activité physique, et les caractéristiques anthropométriques que sont l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, le tour de hanche, ont été recueillis par le biais des auto-questionnaires.

**La consommation d'alcool** a été mesurée uniquement aux questionnaires Q3 (1993) et Q8 (2005) par le biais d'un cahier photographique (Figure 10) permettant de détailler le type d'alcool et la fréquence consommée aux différents repas proposés (apéritif avant le déjeuner, repas de midi, apéritif avant le dîner, repas du soir). A partir de ces informations, la table de composition alimentaire, basée sur les données du Ciquial 1995 (table de composition nutritionnelle des aliments), a permis d'estimer une quantité d'alcool pur consommée quotidiennement. Cette variable s'exprime en grammes d'éthanol par jour. La consommation d'alcool a alors été catégorisée comme : non (0g/jour), modérée (1-20 g/jour) et élevée (>20g/jour)<sup>86,87</sup>.

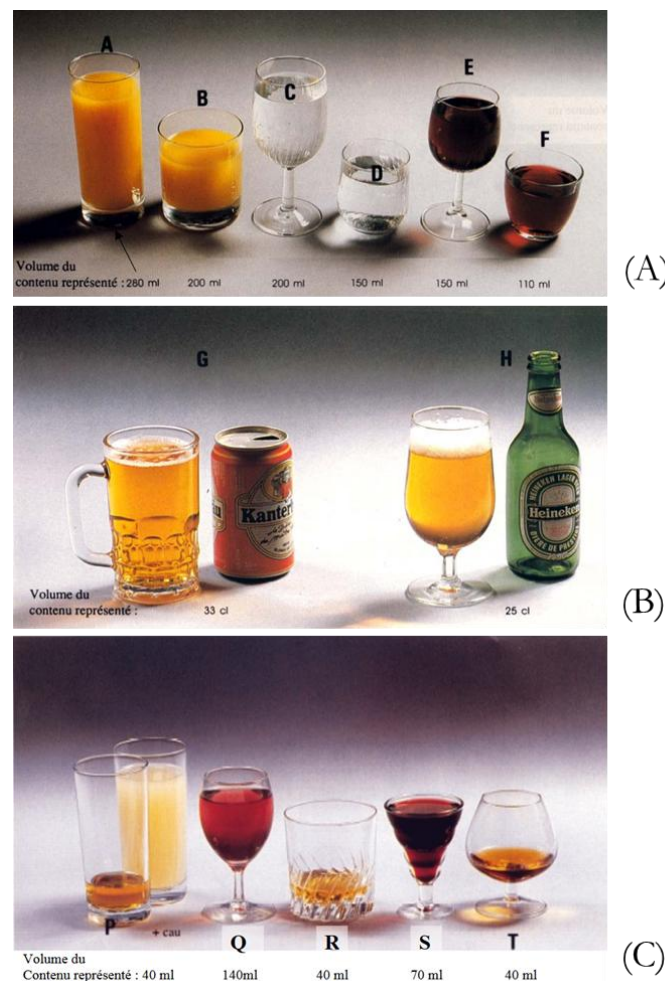


Figure 10. Photos d'aide au remplissage du questionnaire sur la consommation d'alcool. Volumes standards de vin (A), bière (B) et apéritifs (C)

**Le statut tabagique** a été recueilli à tous les auto-questionnaires et catégorisé en trois classes : non-fumeur, ex-fumeur et fumeur.

**L'activité physique** a été recueillie aux questionnaires Q3 (1993), Q5 (1997), Q7 (2002), Q8 (2005) et Q11 (2014) à partir de la question « au cours d'une semaine type de l'année passée, combien d'heures avez-vous consacré à la marche/à la bicyclette/au jardinage/au bricolage/au sport/aux tâches ménagères ». A chacune de ces activités a été attribué un nombre d'équivalent métabolique exprimé en METs/semaine selon le compendium de l'activité physique d'Ainsworth<sup>88,89</sup>. L'activité physique a ensuite été catégorisée par quartiles : 0-32.90, 32.91-55.50, 55.51-86.50 et supérieur ou égal à 86.51 METs/semaine.

**L'IMC**, considéré en variable continue, a été calculé en divisant le poids (kg) par la taille (m) au carré. Ces données anthropométriques ont été rapportées simultanément dans les questionnaires.

**Le tour de taille** ainsi que **le tour de hanche** (en cm) ont été rapportés par les participantes dans les questionnaires Q4 (1995), Q7 (2002), Q8 (2005), Q10 (2011) et Q11 (2014). Un schéma (Figure 11) était fourni pour faciliter les auto-mesures et éviter les erreurs.



Figure 11. Schéma fourni pour aider l'auto-mesure des variables anthropométriques telles que le tour de poitrine (1 et 2), le tour de taille (3) et le tour de hanche (4)

### Etat de santé

Les caractéristiques de santé étaient les symptômes de dépression, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension et le nombre de consultations dans les 12 derniers mois.

**Les symptômes de dépression** ont été évalués aux questionnaires Q8 (2005), Q10 (2011) et Q11 (2014) à l'aide de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Cette échelle a été développée par Radloff et Locke en 1977 afin de mesurer la symptomatologie dépressive en population générale<sup>90</sup>. 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 et pour lesquels l'individu a quatre possibilités de réponses : jamais/très

rarement (valant 0), occasionnellement (valant 1), assez souvent (valant 2), fréquemment/tout le temps (valant 3). Le score global est donc distribué entre 0 et 60. A la suite d'une étude de validation de l'échelle du CES-D chez les femmes françaises, la valeur seuil de 23 a été choisie pour définir les symptômes dépressifs sévères<sup>91</sup>. Sur la base de cette valeur seuil, la variable symptômes dépressifs sévères a été dichotomisée de la manière suivante : oui si le score CES-D était supérieur ou égal à 23, non si le score de CES-D était inférieur à 23. Afin de limiter le nombre de données manquantes, une procédure de reclassement a été réalisée pour les femmes ayant au moins une réponse manquante à un item de l'échelle CES-D. Dans le cas où le nombre d'items renseignés était inférieur ou égal à 15, le score CES-D a été indiqué comme manquant. Dans le cas où le nombre d'items était supérieur ou égal à 16, la somme des réponses aux items renseignés était multipliée par vingt (le nombre maximal d'item) puis divisée par le nombre d'items renseignés.

**Les antécédents familiaux de diabète** ont été recueillis à Q8 (2005 ; oui *versus* non) et ont été définis en prenant en compte les antécédents familiaux de diabète insulino-dépendant et non-insulino-dépendant.

**L'hypertension** (oui *versus* non) a été définie aux questionnaires Q3 (1993) à Q9 (2008) par une déclaration, dans la section « mise à jour de votre état de santé depuis le questionnaire précédent – maladie cœur/circulation », d'une hypertension artérielle et/ou par la déclaration d'un traitement antihypertenseur dans la section « autres médicaments utilisés régulièrement (au moins 3 fois par semaine) ». Les dates de diagnostic étaient également renseignées dans les auto-questionnaires. A partir de Q8, dans le cas d'une date manquante, celle-ci a pu être imputée à la date du début de traitement présente dans les bases de données de soins fournies par la MGEN.

**Le nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois** a été obtenu grâce aux fichiers de remboursement des consultations en médecine de ville fournis par la MGEN depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014. Le nombre de consultations, dans les 12 derniers mois, par participantes à Q8 a donc pu être obtenu. Cette variable a été catégorisée par tertiles : 0 à 5 consultations, 6 à 11 consultations et plus de 11 consultations.

### L'utilisation d'autres médicaments

**L'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM)** a été documentée dans la totalité des auto-questionnaires à partir de Q2. Les participantes ont été initialement invitées à indiquer si elles avaient déjà utilisé des traitements hormonaux pour contraception, pré-ménopause, ménopause, maladies du sein, de l'utérus, de l'ovaire ou autre. Elles devaient aussi

préciser, pour chaque épisode de traitement, le nom du médicament ainsi que la date de début et de fin. Tous les questionnaires suivants proposaient une mise à jour de l'utilisation de traitements hormonaux. A partir de chaque questionnaire, il a été reconstitué, pour chacune des participantes, l'historique d'utilisation des THMs jusqu'à Q9 inclus. Une variable en trois classes a été créée à chaque période de suivi par auto-questionnaire : non (pas d'utilisation), passée (utilisation arrêtée depuis plus d'un an), actuelle (utilisation en cours ou arrêtée depuis moins d'un an).

**L'utilisation des antipsychotiques** (code ATC N05A), **d'anxiolytiques** (code ATC N05B) et **d'hypnotiques/sédatifs** (code ATC N05C) ont été identifiés dans la base de données de remboursement des médicaments fournie par la MGEN depuis 2004. Seule la date de remboursement était disponible. Dans un souci d'homogénéité des co-variables et principalement avec l'utilisation de THM, une variable en trois classes a été créée à chaque période de suivi par auto-questionnaire à partir de Q8 : non (pas de remboursement), passée (au moins un remboursement depuis plus d'un an), actuelle (au moins un remboursement depuis moins d'un an).

## **2.2. La cohorte D.E.S.I.R.**

### **2.2.1. Les objectifs de l'étude**

L'étude prospective D.E.S.I.R. est une étude de cohorte française mise en place à l'été 1994, dont l'un des objectifs premiers était de décrire et comprendre les relations entre les composantes du syndrome d'insulino-résistance (également appelé syndrome métabolique) et leur évolution, en fonction de l'âge et du sexe. L'étude avait également pour but d'identifier des facteurs de risque (environnementaux, comportementaux et génétiques) de survenue du syndrome d'insulino-résistance et de quantifier les liens entre le syndrome métabolique, les affections cardiovasculaires et le diabète.<sup>92</sup>

### **2.2.2. La population**

La cohorte D.E.S.I.R. est constituée de 5212 volontaires (2576 hommes et 2636 femmes) âgés entre 30 et 65 ans au début de l'étude. Ils ont été recrutés, entre septembre 1994 et janvier 1996 (D.E.S.I.R. 0, D0), dans 10 centres d'examen de santé de la Sécurité Sociale du Centre-Ouest de la France (Alençon, Angers, Blois, Caen, Chartres, Châteauroux, Cholet, La Riche, Le Mans et Orléans) à l'occasion d'un examen de santé périodique.<sup>93,94</sup>

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- être âgés entre 30 et 65 ans
- consulter dans un des 10 centres d'examen de santé
- consultation réalisée entre septembre 1994 et janvier 1996

Les critères de non inclusion des volontaires étaient les suivants :

- une grossesse en cours
- avoir un déménagement prévu hors des départements couverts par les 10 centres d'examen de santé
- être inclus dans une autre étude

L'inclusion définitive des individus dans l'étude a été réalisée après l'obtention de leur consentement libre, éclairé et écrit. Il leur a alors été proposé de passer un examen clinique et de remplir un auto-questionnaire. Les membres de la cohorte D.E.S.I.R. ont ensuite été suivis pendant neuf années par le biais d'un examen de santé triennal accompagné d'un auto-questionnaire en 1997-1999 (D.E.S.I.R. 3, D3), 2000-2002 (D.E.S.I.R. 6, D6) et 2003-2005 (D.E.S.I.R. 9, D9).

Le protocole de l'étude a eu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Bicêtre ; son promoteur était l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Le projet a également été soumis à la CNIL.

### 2.2.3. Le recueil des données

Les auto-questionnaires comportaient des sections sur les caractéristiques sociodémographiques, les comportements de santé, l'état de santé général et la prise de traitements médicamenteux.

A chaque examen de santé, un questionnaire clinique standardisé permettait de collecter des informations portant sur les antécédents médicaux familiaux et personnels des participants. Le médecin validait également, avec le participant, la déclaration de prise de médicaments remplie dans l'auto-questionnaire. Enfin un prélèvement sanguin à jeun, un recueil d'urine, des mesures de biométrie et de pressions artérielles étaient réalisés.



### 2.2.3.1. L'utilisation de médicaments antidépresseurs

A chaque phase (D0, D3, D6 et D9), les données sur l'utilisation actuelle de médicaments (nom générique et/ou marque), dont les antidépresseurs, ont été fournies par les participants dans la section « si vous prenez régulièrement des médicaments depuis un mois ou plus, inscrivez-les » du questionnaire auto-administré. Les réponses ont été vérifiées par un médecin lors de l'examen clinique et codées en utilisant une transcription établie par le centre d'examen de santé de Nancy (France). Le **Tableau 4** répertorie les antidépresseurs déclarés par les participants.

**Tableau 4. Détails des médicaments antidépresseurs déclarés par les participants de la cohorte D.E.S.I.R. lors des 9 années de suivi**

Classes des médicaments antidépresseurs	Abréviation	Nom des médicaments antidépresseurs	Commentaire
Antidépresseurs de type imipramine	type imipramine	imipramine, clomipramine, trimipramine, désipramine, propizépine, amitriptyline, doxépine, maprotiline, dosulépine, amoxapine	Communément appelés antidépresseurs tricycliques
Inhibiteurs de la Monoamine oxydase	IMAO	iproniazide, nialamide, toloxatone, sélégiline, moclobémide	-
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	ISRSs	sertraline, citalopram, chlorhydrate de fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine	Uniquement disponibles à D3, D6 et D9 (non déclarés par les participants à D0)
Antidépresseurs de la classe « autres »	autres	perphénazine, viloxazine, carpipramine, amineptine, indalpine, médifoxamine, tianeptine, miansérine, milnacipran, venlafaxine, mirtazapine	Classe de médicaments hétérogène Médicaments non IMAO, non imipraminiques, non ISRSs

Pour chaque phase de collecte de données, une variable dichotomique indiquant l'« utilisation de médicaments antidépresseurs » a été créée. Une variable en cinq catégories, définies suivant les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs, a également été créée: 1) les participants ne rapportant pas d'utilisation d'antidépresseurs ; 2) utilisation d'antidépresseurs de « type imipramine » seulement ; 3) utilisation d'« ISRSs » seulement ; 4) utilisation d'antidépresseurs de classe « autres » ; 5) utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs (groupe « mixte »). Pour ce travail de thèse, la catégorie « utilisation d'IMAOs seulement » n'a pas été incluse dans cette variable en raison du petit nombre d'utilisations

d'IMAOs rapportées par les participants de la cohorte D.E.S.I.R. au cours du suivi ( $N_{D0}=5$ ,  $N_{D3}=3$ ,  $N_{D6}=2$  et  $N_{D9}=2$ ; soit un total au cours du suivi de 12 observations seulement).

### 2.2.3.2. Les marqueurs du métabolisme glucidique

A partir des prélèvements sanguins réalisés à chaque examen clinique, des mesures biochimiques ont été effectuées dans des laboratoires situés dans quatre villes françaises, Blois, Chartres, La Riche et Orléans.

#### Glycémie à jeun

La glycémie à jeun est une mesure ponctuelle de la concentration de glucose dans le plasma sanguin, c'est-à-dire un instantané de l'état glycémique. Elle a été mesurée par le procédé de glucose oxydase au moyen d'analyseurs automatisés (Technicon RA 1000, Bayer Diagnostics, Puteaux, France ; Specific ou Delta, Konelab, Evry, France).

Pour prendre en compte les différences inter et intra laboratoires durant les 4 examens, la glycémie à jeun a été corrigée. Elle a été standardisée par âge et sexe en respectant les glycémies à jeun de référence dosées dans le laboratoire de l'Institut Inter-Régional pour la Santé (IRSA) à partir des 211 427 individus examinés dans les centres d'examen de santé de l'IRSA. Le modèle utilisé pour corriger la glycémie à jeun (G) était le suivant :

$G_{\text{corrigée}}_{\text{sexe, âge, temps, centre}} = G_{\text{mesurée}}_{\text{sexe, âge, temps, centre}} - \bar{G}_{\text{sexe, âge, temps, centre}} + \overline{G_{\text{référence}}}_{\text{sexe, âge, temps, centre de référence}}$ <p>Avec G, glycémie à jeun ; <math>\bar{G}</math>, moyenne de glycémie à jeun ; <math>\overline{G_{\text{référence}}}</math>, moyenne de glycémie à jeun du centre de référence</p>
---

A chaque mesure individuelle de glycémie à jeun (G mesurée) a été soustraite la moyenne de glycémie à jeun ( $\bar{G}$  ; du même centre, au même temps, pour le même âge et sexe) et ajoutée la moyenne de glycémie à jeun du centre de référence ( $\overline{G_{\text{référence}}}$  ; au même temps, pour le même âge et sexe), donnant ainsi une mesure individuelle de la glycémie à jeun standardisée (G corrigée).

#### Hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée (HbA1c), est une mesure intégrative du contrôle glycémique et permet d'évaluer l'équilibre glycémique sur une longue période (environ 2 à 3 mois). Sa valeur

augmente lorsque des phases d'hyperglycémie ont été fréquentes sur la période précédant le dosage. Elle a été dosée par chromatographie en phase liquide à haute performance automatisée (L9100 automated HPLC ion-exchange analyser, Hitachi/Merck-VWR, Fontenay-sous-Bois, France) ou par dosage immunologique automatisé (DCA2000 automated immunoassay system, Bayer Diagnostics, Puteaux, France).<sup>95</sup>

Pour les mêmes raisons que la glycémie à jeun, l'HbA1c a été standardisée par âge et sexe, en utilisant les données du dernier suivi (D9) où les dosages de la totalité des prélèvements sanguins ont été réalisés au même laboratoire de l'IRSA. L'HbA1c a été corrigée suivant ces trois étapes :

- 1- Détermination d'une équation par sexe expliquant l'HbA1c à D9 en fonction de l'âge :

Pour les hommes,	$HbA1c_{D9} = 0.011595529 * \text{age} + 5.008578072$ (1)
Pour les femmes,	$HbA1c_{D9} = 0.020956108 * \text{age} + 4.394780911$ (2)

- 2- Calcul des résidus pour chaque individu à chaque examen (D0, D3 et D6) à partir de l'équation précédente correspondante.
- 3- Application de l'équation (1) ou (2) à chaque examen puis ajout des résidus

### Fonction des cellules $\beta$ et sensibilité à l'insuline

L'« Homeostasis model assessment of insulin resistance 2 » (HOMA2)<sup>96</sup>, littéralement modèle d'évaluation de l'homéostasie de la résistance à l'insuline 2, permet d'évaluer la fonction des cellules  $\beta$  (par l'indice d'évaluation de la fonction des cellules  $\beta$ , HOMA2-%B) et la sensibilité à l'insuline (par l'indice d'évaluation de la sensibilité à l'insuline, HOMA2-%S) à partir des mesures de glycémie à jeun (intervalle accepté par le logiciel : 3-25mmol/L) et d'insuline (intervalle accepté par le logiciel : 20-300 pmol/L ; mesurée dans l'étude grâce à l'analyse du sérum par dosage immuno-enzymatique au moyen de microparticules – Abbott, Rungis, France). L'interface du logiciel HOMA2 calculator est présentée sur la **Figure 12**. Ces indices reflètent le mécanisme de l'insulino-résistance.

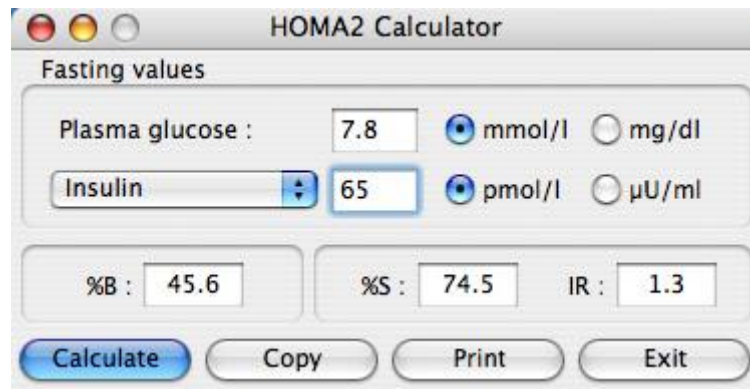


Figure 12. Logiciel HOMA2 calculator téléchargeable à l'adresse <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>

### Le syndrome métabolique

A chaque examen de santé, la taille (m), le poids (kg) et le tour de taille (la plus petite circonférence entre les côtes inférieures et la crête iliaque ; cm) ont été mesurés chez les participants légèrement vêtus. Des échantillons de sang ont été recueillis après un jeûne de 12 heures. Le cholestérol HDL (Lipoprotéine de Haute Densité) et les triglycérides ont été analysés par DAX 24 (Bayer Diagnostic, Puteaux, France) ou KONE (Konelab, Evry, France). La glycémie à jeun a été mesurée (cf. page 79) ainsi que deux mesures de pressions systolique et diastolique (cf. page 84). La moyenne de ces deux mesures a été utilisée dans cette thèse.

Ces mesures ont permis de déterminer la présence ou non d'un syndrome métabolique chez les participants, selon les critères du « National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III » (NCEP-ATP III)<sup>97</sup> et de l'« American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute » (AHA/NHLNBI)<sup>98</sup>. Comme présenté dans le **Tableau 5**, la définition du NCEP-ATP III considère qu'un individu est atteint d'un syndrome métabolique s'il possède trois ou plus des critères suivants : 1) une obésité abdominale, c'est-à-dire un tour de taille supérieur à 102cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ; 2) un niveau de cholestérol HDL faible, inférieur à 1.03 mmol/L chez les hommes et 1.29 mmol/L chez les femmes ; 3) un niveau de triglycérides élevé, supérieur ou égal à 1.70 mmol/L ; 4) une pression artérielle élevée, correspondant à une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg ou à une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ; 5) un niveau de glycémie à jeun élevé, supérieur ou égal à 6.1 mmol/L. Celle de l'AHA/NHLNBI considère qu'un individu est atteint d'un syndrome métabolique s'il possède trois ou plus des critères suivants : 1) une obésité abdominale, c'est-à-dire un tour de taille supérieur ou égal à 102cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ; 2) un niveau de cholestérol HDL faible, inférieur à 1.03 mmol/L chez les hommes et 1.30 mmol/L chez les femmes ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant ; 3) un

niveau de triglycérides élevé, supérieur ou égal à 1.70 mmol/L ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant; 4) une pression artérielle élevée, correspondant à une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg ou à une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ; 5) un niveau de glycémie à jeun élevé, supérieur ou égal à 5.6 mmol/L ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique.

**Tableau 5. Différentes définitions du syndrome métabolique**

Liste des critères	NCEP-ATP III (2001)	AHA/NHLBI (2009)
Obésité abdominale	Tour de taille - ♂ > 102 cm - ♀ > 88 cm	Tour de taille - ♂ ≥ 102 cm - ♀ ≥ 88 cm
Cholestérol HDL faible	Cholestérol HDL - ♂ < 1.03 mmol/l - ♀ < 1.29 mmol/l	Cholestérol HDL - ♂ < 1.03 mmol/l - ♀ < 1.30 mmol/l <u>ou</u> traitement hypolipémiant
Triglycérides élevés	Triglycérides - ≥ 1.70 mmol/l	Triglycérides - ≥ 1.70 mmol/l <u>ou</u> traitement hypolipémiant
Pression artérielle élevée	Pression artérielle systolique - ≥ 130 mmHg <u>ou</u> diastolique - ≥ 85 mmHg	Pression artérielle systolique - ≥ 130 mmHg <u>ou</u> diastolique - ≥ 85 mmHg <u>ou</u> traitement antihypertenseur
Glycémie à jeun élevée	Glycémie à jeun - ≥ 6.1 mmol/l	Glycémie à jeun - ≥ 5.6 mmol/l <u>ou</u> traitement antidiabétique
Critères nécessaires pour qu'un individu soit considéré comme ayant un syndrome métabolique	Au moins 3 des critères précédents	Au moins 3 des critères précédents

### 2.1.3.3. Les co-variables

#### Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques ont été recueillies à l'inclusion, à l'aide de l'auto-questionnaire et incluait le sexe, l'âge, le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

**Le sexe** a été obtenu en demandant à chacun des participants d'indiquer s'il était un homme ou une femme.

**L'âge** de chaque participant a été enregistré lors du premier examen de santé.

**Le statut marital** a été obtenu à partir d'une question qui comportait les modalités suivantes : célibataire, marié, veuf, séparé ou divorcé, veuf remarié, divorcé remarié, en concubinage ou union libre. Les différentes modalités ont ensuite été regroupées en deux

catégories : marié-cohabitant (marié, veuf remarié, divorcé remarié, en concubinage ou union libre) et autre (célibataire, veuf, séparé ou divorcé).

**Le niveau d'éducation** a été classé en trois catégories : diplôme de l'enseignement supérieur (Brevet de Technicien Supérieur, BAC+2 années d'étude, Diplôme d'enseignement supérieur ou grandes écoles), diplôme du second cycle (BAC, CAP), diplôme inférieur au second cycle (Brevet, pas de diplôme).

**Le statut d'emploi** a été défini en deux catégories : actif et non actif (personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé).

### Comportements de santé

Les comportements de santé, tels que la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC et la pratique d'activité physique, ont été recueillis par le biais de l'auto-questionnaire à l'inclusion ainsi qu'aux 3 suivis.

**La consommation d'alcool** a été mesurée à partir des questions portant sur la quantité et le type d'alcool consommés par jour ou par semaine. Il a été demandé aux participants d'indiquer leur consommation quotidienne habituelle de vin, de bière/cidre ainsi que le nombre de verres de spiritueux consommés par semaine. Pour estimer la consommation d'alcool totale journalière en grammes d'alcool pur, la table de conversion suivante a été utilisée : 125 ml de vin ou 250 ml de bière/cidre équivalaient à 10g d'alcool, un verre de spiritueux (20mL) correspondait à 7 g d'alcool. La consommation d'alcool a été catégorisée comme : non (0 g/jour), modérée (1-30 g/jour pour les hommes, 1-20 g/jour pour les femmes) et élevée (>30 g/jour pour les hommes et >20 g/jour pour les femmes)<sup>86,87</sup>.

**Le statut tabagique** a été défini à partir des questions « fumez-vous actuellement ? oui/non » et « si vous ne fumez pas actuellement, avez-vous fumez de façon régulière à un moment quelconque de votre vie ? oui/non ». Le statut tabagique a alors été catégorisé en trois classes : non-fumeur, ex-fumeur et fumeur.

**L'IMC** a été considéré dans cette thèse comme un comportement de santé en tant que tel et non comme un indicateur des comportements de santé (ou médiateur). Il a été calculé en divisant le poids (kg) par la taille (m) au carré. Ces données anthropométriques avaient été mesurées sur chaque individu légèrement vêtu lors de l'examen clinique. Les catégories d'IMC ont été définies sur la base de la classification de l'OMS : insuffisance pondérale (< 18.50 kg/m<sup>2</sup>), poids normal (18.50-24.99 kg/m<sup>2</sup>), surpoids (25.00-29.99 kg/m<sup>2</sup>) et obésité (≥30 kg/m<sup>2</sup>).

**L'activité physique** a été recueillie à partir de trois questions portant sur l'intensité de l'activité physique au travail (faible, modérée, importante, intensive), l'intensité de l'activité physique à la maison (tâches ménagères, entretien, jardinage ; faible, modérée, importante, intensive) et la fréquence hebdomadaire de l'activité sportive pratiquée seul ou dans un club de sport (jamais, moins d'une fois par semaine, 1 à 2 fois par semaine, plus de 2 fois par semaine). L'activité physique a ensuite été catégorisée en 3 classes : aucune-faible, modérée, intense.

### Etat de santé

Les caractéristiques de santé étaient l'état de santé perçu, les évènements stressants de vie lors des derniers mois, l'hypertension, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor et d'artérite des membres inférieurs.

**L'état de santé perçu** a été obtenu, au premier auto-questionnaire (D0), grâce à la question « compte tenu de votre âge, estimez-vous que votre état de santé est globalement mauvais, passable, bon, excellent ? ». Aux questionnaires suivants (D3, D6, D9), la question posée était « compte tenu de votre âge, indiquez par une note comprise entre 0 et 10 votre état de santé tel que vous le ressentez (0 = mauvais ; 10 = excellent) ». Cette variable, bien que subjective, semble refléter avec une assez bonne précision l'état de santé réel des répondants<sup>99-101</sup>. L'état de santé perçu a été dichotomisé en deux catégories : sous-optimal (mauvais/passable ou  $\leq 5$ ) *versus* bon (bon/excellent ou  $>5$ ).

Pour mesurer le stress psychologique, la question suivante concernant **les évènements stressants de vie** a été posée aux participants à chaque suivi : « un évènement grave vous a-t-il affecté lors des derniers mois (divorce, séparation, décès d'un proche, perte d'emploi...) ? oui ou non ».

**Les pressions artérielles systolique et diastolique** ont été mesurées lors des quatre examens cliniques. Un médecin a réalisé deux mesures à cinq minutes d'intervalle sur le bras droit des participants au repos, couchés sur le dos, à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure ou d'un tensiomètre automatisé Omron HEM-705CP (Omron Healthcare / Dupont Médical, Frouard, France). La moyenne des deux mesures a été considérée. Ainsi, **l'hypertension** chez un participant a été définie, d'après le septième rapport du « Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure »<sup>102</sup>, par une pression systolique  $\geq 140$  mm Hg ou une pression diastolique  $\geq 90$  mm Hg ou par une déclaration de prise d'un médicament antihypertenseur dans la section « si vous prenez régulièrement des médicaments depuis un mois ou plus, inscrivez-les » du questionnaire auto-administré.

**Les antécédents familiaux de diabète** (oui *versus* non) ont été définis en prenant en compte les antécédents familiaux de diabète du père, de la mère, des fils, des filles, des frères et des sœurs.

**Les antécédents personnels d'angor** (symptôme cardiaque caractérisant la maladie coronarienne se manifestant par une douleur thoracique pouvant irradier vers le cou, la mâchoire inférieure ou les bras due à la mauvaise irrigation du cœur) **et d'artérite des membres inférieurs** (aussi appelée artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; diminution de la lumière des artères favorisant la formation de la thrombose) ont été recueillis par le biais du questionnaire clinique dans la section « antécédents cardiovasculaires » avec comme modalités de réponse : oui, non, ne sait pas.

### L'utilisation d'autres médicaments

L'utilisation de médicaments hypolipémiants (dont l'action thérapeutique vise à diminuer le taux de lipides circulant dans le sang), hypoglycémiant (médicaments antidiabétiques), antihypertenseurs, tranquillisants mineurs, neuroleptiques, hypnotiques et sédatifs a été documentée dans l'auto-questionnaire à chaque suivi. Des variables dichotomiques (oui vs non) correspondantes à chaque famille de médicaments ont été créées.

## 2.2.4. Les caractéristiques de la population

### 2.2.4.1. Les caractéristiques à l'inclusion

Le **Tableau 6** présente les caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte D.E.S.I.R. Elle était composée de 5 212 participants, dont 50.6% de femmes, âgés de 30 à 65 ans. Ces participants étaient en majorité mariés ou cohabitants (80.7%), actifs (70.6%) et ayant, pour plus de la moitié, un niveau d'étude au moins égal au baccalauréat (diplôme du second cycle).

Ces participants avaient, pour près de la moitié, une consommation d'alcool modérée (47.7%), étaient non-fumeurs (50.6%), avaient un IMC normal (54.7%) et une activité physique modérée (52.1%).

Près d'un quart des participants avaient été affectés par un évènement de vie dans les derniers mois (22.8%) et présentaient un état de santé sous-optimal (24.7%).

Ils n'avaient pour la plupart pas d'antécédents familiaux de diabète (78.7%), d'hypertension (62.0%) ni d'antécédents d'angor (96.8%) ou d'artérite (97.0%).



Moins d'un participant sur dix déclarait utiliser des médicaments hypolipémiants (7.8%), hypoglycémisants (0.9%), antihypertenseurs (10.9%), des tranquillisants mineurs (7.9%), des neuroleptiques (1.3%), des hypnotiques (2.5%) et des sédatifs (1.4%).

A l'inclusion, 4% des participants avaient déclaré utiliser des médicaments antidépresseurs et ce pourcentage était plus important chez les femmes (5.5%) que chez les hommes (2.4%).

En moyenne, dans la population de la cohorte D.E.S.I.R., la glycémie à jeun était de 5.36 mmol/L, l'HbA1c de 5.46 %, l'HOMA2-%B de 4.40 et l'HOMA2-%S de 4.64.

Enfin, entre 8.8% et 16.0% des individus étaient atteints d'un syndrome métabolique, dépendant de la définition utilisée (respectivement NCEP-ATP III et AHA/NHLBI). La proportion d'individus ayant un syndrome métabolique était plus importante chez les hommes (entre 10.9% et 19.9%) que chez les femmes (entre 6.8% et 12.2%).

Tableau 6. Caractéristiques générales de la cohorte D.E.S.I.R. à l'inclusion (D0 : 1994-1996)

Caractéristiques	Total N=5212	Homme N=2576	Femme N=2636
<b>Age (années)</b>			
30-38	1333 (25.6)	665 (25.8)	668 (25.3)
39-46	1318 (25.3)	671 (26.0)	647 (24.5)
47-55	1262 (24.2)	600 (23.3)	662 (25.1)
56-65	1299 (24.9)	640 (24.8)	659 (25.0)
<b>Statut marital</b>			
Marié/Cohabitant	4206 (80.7)	2194 (85.2)	2012 (76.3)
Autre	903 (17.3)	334 (13.0)	569 (21.6)
Manquant	103 (2.0)	48 (1.9)	55 (2.1)
<b>Niveau d'éducation</b>			
Diplôme de l'enseignement supérieur	1116 (21.4)	651 (25.3)	465 (17.6)
Diplôme du second cycle	1736 (33.3)	1001 (38.9)	735 (27.9)
Diplôme inférieur au second cycle	2224 (42.7)	862 (33.5)	1362 (51.7)
Manquant	136 (2.6)	62 (2.4)	74 (2.8)
<b>Statut d'emploi</b>			
Actif	3681 (70.6)	1954 (75.9)	1727 (65.5)
Non actif	1428 (27.4)	573 (22.2)	855 (32.4)
Manquant	103 (2.0)	49 (1.9)	54 (2.0)
<b>Consommation d'alcool</b>			
Non	1282 (24.6)	312 (12.1)	970 (36.8)
Modérée	2484 (47.7)	1410 (54.7)	1074 (40.7)
Elevée	1343 (25.8)	806 (31.3)	537 (20.4)
Manquant	103 (2.0)	48 (1.9)	55 (2.1)
<b>Statut tabagique</b>			
Non-fumeur	2638 (50.6)	863 (33.5)	1775 (67.3)
Ex-fumeur	1356 (26.0)	945 (36.7)	411 (15.6)
Fumeur	1128 (21.6)	725 (28.1)	403 (15.3)
Manquant	90 (1.7)	43 (1.7)	47 (1.8)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<18.50	109 (2.1)	16 (0.6)	93 (3.5)
18.50 - 24.99	2853 (54.7)	1199 (46.5)	1654 (62.7)
25.00 - 29.99	1679 (32.2)	1085 (42.1)	594 (22.5)
≥30.00	475 (9.1)	231 (9.0)	244 (9.3)
Manquant	96 (1.8)	45 (1.7)	51 (1.9)
<b>Activité physique</b>			
Aucune/faible	1351 (25.9)	675 (26.2)	676 (25.6)
Modérée	2714 (52.1)	1312 (50.9)	1402 (53.2)
Intense	1045 (20.0)	541 (21.0)	504 (19.1)
Manquant	102 (2.0)	48 (1.9)	54 (2.0)
<b>Evènement stressant de vie</b>			
Non	3897 (74.8)	2005 (77.8)	1892 (71.8)
Oui	1189 (22.8)	510 (19.8)	679 (25.8)
Manquant	126 (2.4)	61 (2.4)	65 (2.5)
<b>Etat de santé perçu</b>			
Sous-optimal	1287 (24.7)	552 (21.4)	735 (27.9)
Bon	3813 (73.2)	1974 (76.6)	1839 (69.8)
Manquant	112 (2.1)	50 (1.9)	62 (2.4)
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>			
Non	4100 (78.7)	2049 (79.5)	2051 (77.8)
Oui	1017 (19.5)	482 (18.7)	535 (20.3)
Manquant	95 (1.8)	45 (1.7)	50 (1.9)
<b>Hypertension</b>			
Non	3232 (62.0)	1429 (55.5)	1803 (68.4)
Oui	1882 (36.1)	1101 (42.7)	781 (29.6)
Manquant	98 (1.9)	46 (1.8)	52 (2.0)
<b>Antécédents personnels d'angor</b>			
Non	5047 (96.8)	2491 (96.7)	2556 (97.0)
Oui	46 (0.9)	27 (1.0)	19 (0.7)
Manquant	119 (2.3)	58 (2.3)	61 (2.3)

Tableau 6. (suite et fin)

Caractéristiques		Total N=5212		Hommes N=2576		Femmes N=2636	
<b>Antécédents personnels d'angor</b>							
	Non	5047	(96.8)	2491	(96.7)	2556	(97.0)
	Oui	46	(0.9)	27	(1.0)	19	(0.7)
	Manquant	119	(2.3)	58	(2.3)	61	(2.3)
<b>Antécédents personnels d'artérite</b>							
	Non	5056	(97.0)	2493	(96.8)	2563	(97.2)
	Oui	18	(0.3)	17	(0.7)	1	(0.0)
	Manquant	138	(2.6)	66	(2.6)	72	(2.7)
<b>Utilisation de médicaments hypolipémiants</b>							
	Non	4712	(90.4)	2305	(89.5)	2407	(91.3)
	Oui	404	(7.8)	225	(8.7)	179	(6.8)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation de médicaments hypoglycémiant</b>							
	Non	5069	(97.3)	2498	(97.0)	2571	(97.5)
	Oui	47	(0.9)	32	(1.2)	15	(0.6)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation de médicaments antihypertenseurs</b>							
	Non	4550	(87.3)	2270	(88.1)	2280	(86.5)
	Oui	566	(10.9)	260	(10.1)	306	(11.6)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation de tranquillisants mineurs</b>							
	Non	4703	(90.2)	2382	(92.5)	2321	(88.1)
	Oui	413	(7.9)	148	(5.7)	265	(10.1)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation de neuroleptiques</b>							
	Non	5046	(96.8)	2510	(97.4)	2536	(96.2)
	Oui	70	(1.3)	20	(0.8)	50	(1.9)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation d'hypnotiques</b>							
	Non	4987	(95.7)	2488	(96.6)	2499	(94.8)
	Oui	129	(2.5)	42	(1.6)	87	(3.3)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation de sédatifs</b>							
	Non	5041	(96.7)	2519	(97.8)	2522	(95.7)
	Oui	75	(1.4)	11	(0.4)	64	(2.4)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Utilisation d'antidépresseurs</b>							
	Non	4907	(94.2)	2467	(95.8)	2440	(92.6)
	Oui	209	(4.0)	63	(2.4)	146	(5.5)
	Manquant	96	(1.8)	46	(1.8)	50	(1.9)
<b>Glycémie à jeun (N=5205)</b>		5.36	(0.84)	5.53	(0.89)	5.19	(0.74)
<b>HbA1c (N=5203)</b>		5.46	(0.53)	5.55	(0.53)	5.38	(0.51)
<b>HOMA2-%B (log) (N=4780)</b>		4.40	(0.32)	4.44	(0.34)	4.43	(0.30)
<b>HOMA2-%S (log) (N=4780)</b>		4.64	(0.46)	4.59	(0.48)	4.68	(0.45)
<b>Syndrome métabolique (NCEP-ATP III)</b>							
	Non	4606	(88.4)	2211	(85.8)	2395	(90.9)
	Oui	460	(8.8)	282	(10.9)	178	(6.8)
	Manquant	146	(2.8)	83	(3.2)	63	(2.4)
<b>Syndrome métabolique (AHA/NHLBI)</b>							
	Non	4265	(81.8)	2002	(77.7)	2263	(85.8)
	Oui	834	(16.0)	513	(19.9)	321	(12.2)
	Manquant	113	(2.2)	61	(2.4)	52	(2.0)

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

### 2.2.4.2. Le suivi de la population

La **Figure 13** présente le suivi des participants de 1994-1996 (D0) à 2003-2005 (D9). Après D9, seul le statut vital des participants a été recueilli jusqu'en mars 2010. Le nombre de décès et de non-réponses entre chaque phase ont été spécifiés. Parmi les 5 212 volontaires recrutés à l'inclusion (D0), 3 987 participants étaient encore présents au dernier suivi (D9). Les autres participants étaient soit décédés (N=215, 4.1%), soit perdus de vue (N=1 010, 19.3%). Les variables utilisées dans ce travail de thèse étaient disponibles aux quatre phases à l'exception des variables sociodémographiques disponibles uniquement à D0.

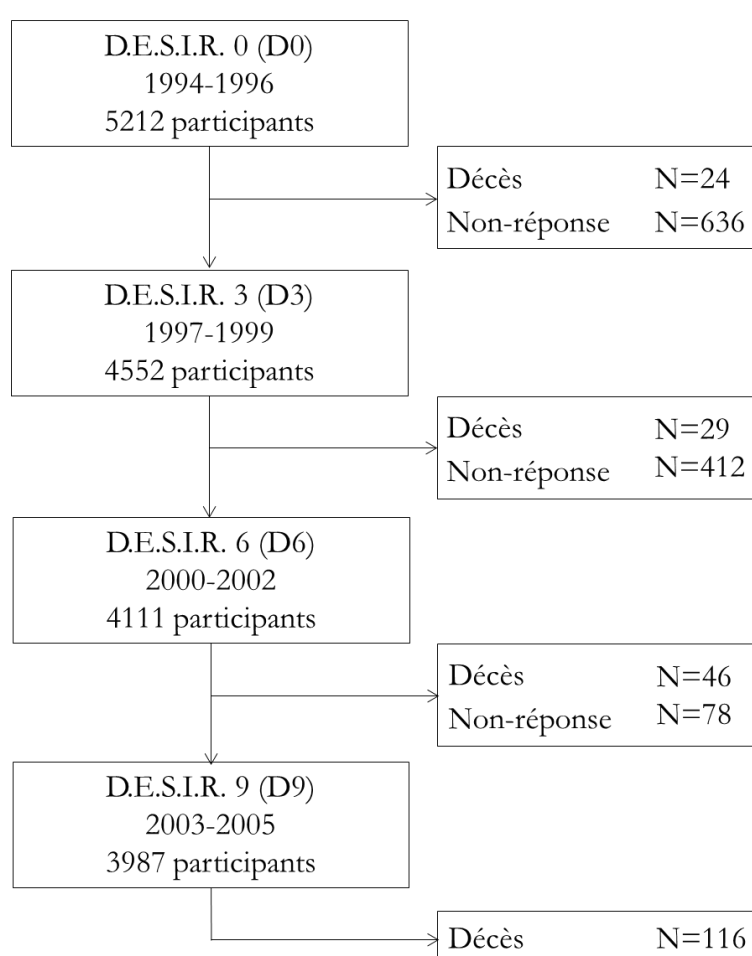


Figure 13. Suivi des participants de la cohorte D.E.S.I.R.

### **2.3. Justification de l'utilisation de deux cohortes**

Pour ce travail de thèse, les données disponibles des deux grandes cohortes françaises, E3N et D.E.S.I.R., ont été utilisées.

La cohorte E3N est une étude de cohorte longitudinale prospective dont les principaux avantages sont :

- un grand nombre de participantes (98 995 femmes incluses au début de l'étude)
- un long suivi (depuis 1990)
- les cas de diabète identifiés et validés sur la totalité du suivi
- la disponibilité des données de remboursement des médicaments et des consultations en médecine de ville, grâce aux bases de la MGEN (depuis 2004)
- la disponibilité d'un vaste panel de données (sociodémographiques, anthropométriques, comportementales, de santé, etc.) recueillies de manière répétée au cours du suivi.

Les données de cette cohorte ont donc permis d'examiner le premier objectif spécifique de cette thèse, portant sur l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II, considérant les différentes classes pharmacologiques des antidépresseurs, les changements d'utilisation au cours du suivi ainsi qu'un large éventail de facteurs de confusion.

Cependant, la cohorte E3N n'incluait que des femmes et ne disposait pas de mesures biologiques répétées qui auraient permis de travailler sur les objectifs spécifiques 2 et 3 de cette thèse. C'est pour cette raison que les données de la cohorte D.E.S.I.R. ont également été utilisées dans ce travail.

La cohorte D.E.S.I.R. est une étude longitudinale prospective qui a pour principaux avantages :

- un grand nombre de participants, issus de la population générale (2576 hommes et 2636 femmes inclus au début de l'étude)
- un long suivi (9 années, de 1994-1996 à 2003-2005)
- la disponibilité de mesures biologiques et cliniques précises et répétées au cours du suivi

- la disponibilité d'un vaste panel de données (sociodémographiques, anthropométriques, comportementales, de santé, etc.) recueillies de manière répétée au cours du suivi.

Les données de cette cohorte ont donc permis d'examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les changements de quatre marqueurs du métabolisme glucidique ainsi que d'étudier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique, en tenant compte des différentes classes pharmacologiques de ces médicaments, des changements d'utilisation au cours du suivi et d'un large éventail de facteurs de confusion.

De manière générale, l'exploitation qui a pu être faite de ces données dans le cadre de cette thèse montre qu'il est tout à fait possible d'utiliser des données existantes de cohortes pour mener des études de type pharmaco-épidémiologique en France, en complément des autres sources que sont les données médico-administratives.

## **2.4. Logiciels statistiques**

La gestion des données et les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels STATA (versions 13 et 14, Stata Corp., College Station, TX, USA) et SAS (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).



# CHAPITRE 3

## ANTIDEPRESSEURS ET DIABETE DE TYPE II





### 3.1. Introduction

Prévenir le diabète est devenu un enjeu majeur de santé publique parce que cette pathologie est associée à une mauvaise qualité de vie en raison de graves complications telles que les rétinopathies, les neuropathies, les néphropathies, les troubles cardiovasculaires, la dépression caractérisée etc<sup>103</sup>. De plus, sa prise en charge est associée à des dépenses de santé très élevées<sup>104</sup>.

Les facteurs de risque identifiés de diabète incluent entre autres les antécédents familiaux de diabète, les habitudes alimentaires, le surpoids, le tour de taille élevé, l'inactivité physique, l'âge avancé, l'hypertension artérielle, l'ethnie, le niveau de scolarité.

Récemment, l'utilisation d'antidépresseurs a été suspectée d'augmenter le risque de développer un diabète de type II. L'association entre l'utilisation de ces médicaments et la survenue d'un diabète de type II a été suggérée par les résultats d'analyses secondaires de l'essai contrôlé randomisé « Diabetes Prevention Program » (trois groupes parallèles : modification du mode de vie *versus* metformine *versus* placebo) indiquant que, dans le groupe placebo, le risque de développer un diabète était 2.25 fois plus important chez les utilisateurs d'antidépresseurs que chez les non-utilisateurs<sup>105</sup>.

Cependant, jusqu'à présent, les études observationnelles publiées sur cette problématique ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines d'entre elles n'ont pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue de diabète<sup>106-108</sup> alors que d'autres ont rapporté que les utilisateurs d'antidépresseurs avaient un risque plus important de développer un diabète de type II par rapport aux non-utilisateurs<sup>109-112</sup>.

Dans une étude de cohorte historique néerlandaise<sup>106</sup>, basée sur les données de pharmacie, 60 516 personnes âgées de 18 ans et plus ont été suivies à partir de leur première prescription pour un antidépresseur ou un benzodiazépine jusqu'à la fin du suivi ou jusqu'à la date de première prescription pour un médicament antidiabétique. Les individus ont été classés en quatre catégories : non-utilisateurs d'antidépresseurs et de benzodiazépines, utilisateurs d'antidépresseurs, utilisateurs de benzodiazépines, utilisateurs d'antidépresseurs et de benzodiazépines. Les auteurs n'ont pas mis en évidence un risque accru de diabète de type II chez les utilisateurs d'antidépresseurs (HR=1.05, IC à 95% : 0.88-1.26) comparés aux non-utilisateurs d'antidépresseurs et de benzodiazépines. Dans une autre étude prospective de cohorte australienne<sup>107</sup>, basée sur un échantillon représentatif de la population non-institutionnalisée de plus de 65 ans vivant à Melbourne, composé de 1000 personnes suivies tous les deux ans entre 1994 et 2004, il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II (HR=1.80, IC à 95% : 0.91-3.57). De même, une étude de cohorte

américaine<sup>108</sup>, basée sur les données de l'étude nationale Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) représentative de la population de civils non-institutionnalisés et composée de 26 990 personnes, n'a pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II au cours des deux années de suivi (RC=1.42, IC à 95% : 0.98-2.08).

Dans une étude de cohorte professionnelle finlandaise<sup>109</sup>, les auteurs ont comparé 851 personnes ayant développé un diabète de type II entre janvier 2001 et décembre 2005 avec 4234 personnes n'ayant pas développé de diabète au cours de la même période. L'utilisation d'antidépresseurs a été associée avec un risque augmenté de diabète chez les participants sans indication de dépression sévère (RC=1.68 ; IC à 95% : 1.27-2.21), ainsi que chez les participants ayant une dépression sévère (RC=2.76 ; IC à 95% : 1.93-3.94). Dans une étude américaine<sup>110</sup>, les données de la Health Professional Study (1990-2006), de la Nurses's Health Study (1996-2008) et de la Nurses's Health Study II (1993-2005) ont été regroupées pour évaluer le risque de diabète associé à l'utilisation d'antidépresseurs représentant un total de 29 776 hommes et 138 659 femmes. Les auteurs ont mis en évidence une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type 2 (HR=1.17 ; IC à 95% : 1.09-1.25). Dans une étude britannique de cohorte (UK General Practice Research) de patients atteints de dépression, les auteurs ont comparé 2243 personnes ayant développé un diabète entre 1990 et 2005 avec 8963 témoins. L'utilisation récente à long terme (>24 mois) d'antidépresseurs à des doses quotidiennes modérées à élevées a été associée à un risque accru de diabète de type II (rapport de taux d'incidence=1.84, IC à 95% : 1.35-2.52) comparée à l'absence d'utilisation au cours des deux dernières années avant le diagnostic de diabète. Enfin, les données de la Women's Health Initiative ont été utilisées pour étudier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II chez 152 250 femmes ménopausées suivies pendant 7.6 années en moyenne<sup>112</sup>. Les auteurs ont mis en évidence un risque accru de diabète de type II chez les utilisatrices d'antidépresseurs comparées aux non-utilisatrices.

Dans l'optique de combiner les résultats de ces précédentes études et de parvenir à un consensus à partir de ces résultats divergents, deux méta-analyses ont été réalisées en 2013<sup>76,77</sup>. Elles ont conclu que l'utilisation d'antidépresseurs était associée à un risque accru de survenue d'un diabète de type II.

Toutefois, ces méta-analyses ont mentionné dans leurs limites une grande hétérogénéité entre les études incluses<sup>76,77</sup> ainsi qu'une faible robustesse des résultats lorsque des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant certaines études des modèles. De plus, la nature non-causale de cette association a récemment été évoquée. En effet, une étude de 2011 portant sur les données de la cohorte britannique Whitehall II a rapporté que l'utilisation d'antidépresseurs était

associée à l'incidence d'un diabète diagnostiqué par un médecin, mais pas à l'incidence d'un diabète non diagnostiqué (détecté uniquement par mesures glycémiques)<sup>113</sup>. Ce résultat a également été retrouvé dans une étude transversale de 2013 portant sur les données des enquêtes NHANES de 2005 et 2009<sup>114</sup>. Kivimäki et al. ont conclu, dans l'étude longitudinale de 2011<sup>115</sup>, que la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II pourrait être attribuable à un biais de détection. Cela voudrait dire que les patients traités par antidépresseurs utilisent vraisemblablement plus souvent le système de soins que les personnes non traitées et ont alors plus de chance d'être diagnostiqués pour un autre problème de santé comme le diabète. Cependant, cette étude présentait quelques limites importantes. En effet, le nombre de cas de diabète parmi les utilisateurs d'antidépresseurs était relativement faible (douze cas de diabète diagnostiqués et six cas non-diagnostiqués survenus chez les utilisateurs d'antidépresseurs) et la taille de l'échantillon ne permettait pas de réaliser des analyses spécifiquement par classes d'antidépresseurs.

Bien que l'on observe, en France, une augmentation de la prévalence de diabète, de même que de l'utilisation d'antidépresseurs, il n'existe pas d'étude observationnelle de cohorte française sur cette relation. Pour ces raisons, il est primordial de conduire des études supplémentaires afin de clarifier les liens entre la prise d'antidépresseurs et le diabète.

Le premier objectif spécifique de cette thèse a donc été d'examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II à partir des données répétées sur six années de suivi de la cohorte française E3N qui ont permis de prendre en compte les types d'antidépresseurs. La force de cette association a été examinée en fonction du nombre de consultations en médecine de ville afin de tester un biais potentiel de détection. Des associations robustes et identiques en fonction de cette variable fourniraient des éléments en défaveur d'un biais de détection.

## **3.2. Méthodes**

### **3.2.1. Récapitulatif de la population et des données utilisées**

Pour répondre à cet objectif, les données de la cohorte E3N ont été utilisées. L'auto-questionnaire Q8 (2005) représente le début du suivi pour les analyses présentées dans ce chapitre. En effet, c'est l'auto-questionnaire qui a suivi la mise à disposition des données de remboursement de la MGEN (2004) à partir desquelles la variable d'exposition a été définie. De plus, à partir de ce questionnaire, les symptômes de dépression étaient disponibles. Les dernières

données de suivi disponibles et accessibles étaient celles de l'auto-questionnaire Q10 (2011), qui représente donc la fin du suivi pour les analyses de ce chapitre.

La variable d'intérêt était le diabète, avec pour chaque cas de diabète une date de diagnostic associée.

La variable explicative était l'utilisation d'antidépresseurs et a été mesurée tout au long du suivi à partir des données de la MGEN. Cette variable a été étudiée de manière dichotomique (non *versus* oui) mais également en tenant compte des classes pharmacologiques de ces médicaments : 1) les participants ne rapportant pas d'utilisation d'antidépresseurs ; 2) utilisation d'antidépresseurs de « type imipramine » seulement ; 3) utilisation de « ISRSs » seulement ; 4) utilisation d'antidépresseurs de classe « autres » ; 5) groupe « mixte » (utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs).

Le choix des variables d'ajustement a été fait *a priori* sur la base de la revue de la littérature concernant les facteurs de risque et affections associés à l'utilisation de médicaments antidépresseurs et au diabète de type II. Ces variables ont été considérées dans cette étude uniquement à l'inclusion (Q8) et comprenaient :

- les caractéristiques sociodémographiques (le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi)
- les comportements de santé (la consommation d'alcool, le statut tabagique, la pratique d'activité physique) et les caractéristiques anthropométriques (l'IMC, les tours de taille et de hanche)
- les variables caractérisant l'état de santé (les symptômes de dépression, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, le nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois)
- l'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, utilisation d'antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs)

Les données manquantes sur les co-variables à Q8 ont été remplacées suivant les trois étapes hiérarchisées (étape A, puis B, puis C): A) remplacement par les données de l'auto-questionnaire précédent où la variable concernée a été mesurée ; B) remplacement par le mode (pour les variables qualitatives) ou la médiane (pour les variables quantitatives) dans le cas d'un nombre de données manquantes inférieur ou égal à 5% ; C) remplacement par une valeur aberrante entraînant la création d'une modalité « manquant ».

### 3.2.2. Méthodes statistiques

#### 3.2.2.1. Constitution de l'échantillon

Pour cette étude, les analyses ont été restreintes aux participantes ayant répondu à l'auto-questionnaire Q8, n'ayant pas de diabète à Q8, affiliées à la MGEN à Q8 et ayant une date de dernières nouvelles postérieure à Q8.

L'échantillon qui était disponible pour l'analyse est présenté dans la [Figure 14](#).

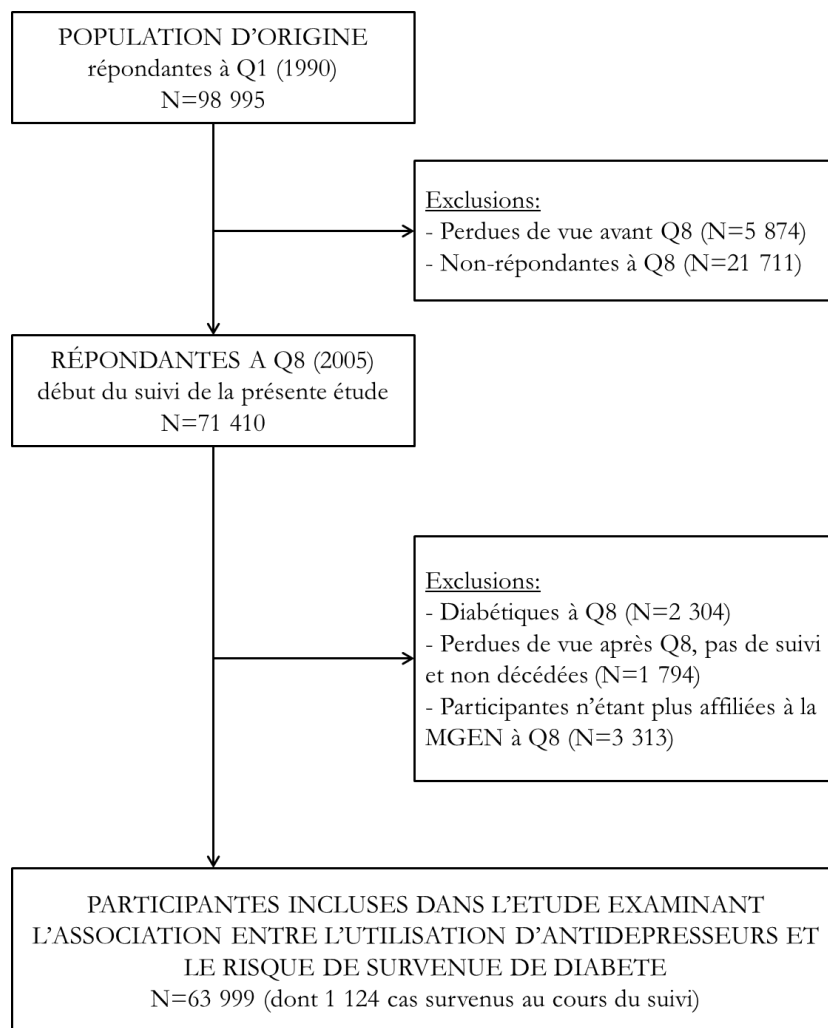


Figure 14. Diagramme de flux de l'échantillon, issu de la cohorte E3N, utilisé pour les analyses du risque de diabète de type II

#### 3.2.2.2. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participantes au début de l'étude (Q8, 2005) en fonction de l'utilisation de médicaments antidépresseurs sur la totalité de la période de suivi (Q8 à Q10, 2005

à 2011) ont été présentées sous forme d'effectif (pourcentage) dans le cas des variables qualitatives ou de moyenne (écart-type) pour les variables quantitatives. Les différences entre groupes ont été comparées par le test du chi<sup>2</sup> ou par analyse de variance. De la même manière, ces caractéristiques ont été également présentées en fonction de la survenue d'un diabète de type II au cours du suivi.

Des modèles de régression de Cox à risque proportionnel<sup>115</sup> avec l'âge comme échelle de temps<sup>116</sup> ont été utilisés pour examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les événements incidents de diabète de type II. Pour tenir compte de l'initiation et de l'arrêt des traitements antidépresseurs pendant le suivi ainsi que des changements d'utilisation d'antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments a été considérée comme variable dépendante du temps. Les participantes ont été suivies jusqu'à la survenue du premier événement : cas incident de diabète, décès ou fin de suivi (Q10). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été confirmée par la méthode des résidus de Schoenfeld<sup>117</sup> ( $p=0.08$  pour l'analyse avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique et  $p=0.10$  pour celle avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq catégories). Dans un premier modèle (modèle 1), les rapports de risque (HRs) ont été ajustés sur les caractéristiques sociodémographiques qui incluaient le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi. Dans un second modèle (modèle 2), le modèle 1 a également été ajusté sur les comportements de santé (la consommation d'alcool, le statut tabagique, la pratique d'activité physique) et les caractéristiques anthropométriques (l'IMC, le tour de taille et de hanche). Dans un troisième modèle (modèle 3), le modèle 2 a également été ajusté sur les variables caractérisant l'état de santé (les symptômes de dépression, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, le nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois). Enfin, dans un dernier modèle (modèle 4), le modèle 3 a également été ajusté sur l'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, utilisation d'antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs). Dans ces quatre modèles, ces co-variables ont été uniquement considérées au début de l'étude (Q8). Dans une série d'analyses complémentaires, une stratification par le nombre de consultations médicales (tertile) a été conduite afin de comparer le risque de survenue d'un diabète de type II en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs dans chaque strate du nombre de consultations médicales. Ces dernières analyses avaient pour but de tester un potentiel biais de détection.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Description de l'échantillon

Les caractéristiques au début de l'étude (Q8) des 63 999 participantes sont présentées dans le **Tableau 7** en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi. Un total de 16 779 (26.2%) femmes avaient déclaré utiliser des antidépresseurs au moins une fois au cours du suivi. Elles étaient plus âgées, plus souvent veuves, divorcées ou séparées, avaient un niveau d'éducation moindre, étaient plus souvent fumeuses, ne consommaient pas d'alcool, pratiquaient une activité physique moindre, avaient en moyenne un IMC, un tour de taille et un tour de hanche plus élevé par rapport aux non-utilisatrices d'antidépresseurs. Elles présentaient plus souvent des symptômes de dépression sévère, une hypertension, étaient plus souvent sous traitement hormonal de la ménopause et consommaient plus fréquemment d'autres médicaments psychotropes.

Dans la même veine, les caractéristiques au début de l'étude (Q8) des participantes sont présentées dans le **Tableau 8** en fonction de la survenue d'un diabète au cours du suivi. Un total de 1 124 (1.8%) participantes ont développé un diabète de type II au cours du suivi. Elles étaient plus âgées, plus souvent veuves ou célibataires, actives, avaient un niveau d'éducation moindre, ne consommaient pas d'alcool, pratiquaient une activité physique moindre, avaient en moyenne un IMC, un tour de taille et un tour de hanche plus élevé par rapport aux non-utilisatrices d'antidépresseurs. Elles présentaient plus souvent des symptômes de dépression sévère, des antécédents familiaux de diabète, une hypertension, étaient moins souvent sous traitement hormonal de la ménopause et consommaient plus fréquemment d'autres médicaments psychotropes.

Les analyses, pour lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été traitée comme une variable dichotomique, étaient basées sur 63 999 participantes. Durant un suivi médian de 6.4 années, elles ont contribué pour 377 140.34 personnes-années ; 1 124 femmes ont développé un diabète de type II (incidence = 3.0 / 1 000 personnes-années).

Celles où l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée comme une variable en cinq classes, portaient seulement sur 63 996 femmes en raison de l'exclusion des observations sur l'utilisation d'IMAO, étant donné le faible nombre d'utilisatrices pour cette catégorie d'antidépresseurs. Durant un suivi médian de 6.4 années, elles ont contribué pour 377 026.69 personnes-années ; 1 124 femmes ont développé un diabète de type II (incidence = 3.0 / 1000 personnes-années).



Tableau 7. Caractéristiques des participantes au début de l'étude (Q8) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs au cours du suivi

Caractéristiques à Q8	Total N=63999		Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				
			Non N=47220		Au moins une fois N=16779		p- value
<b>Age (années)</b>	64.3	(6.3)	64.2	(6.2)	64.6	(6.6)	<0.001
<b>Statut marital</b>							<0.001
Célibataire	3965	(6.2)	2958	(6.3)	1007	(6.0)	
Mariée ou en couple	45721	(71.4)	34188	(72.4)	11533	(68.7)	
Veuve	6706	(10.5)	4827	(10.2)	1879	(11.2)	
Divorcée ou séparée	7607	(11.9)	5247	(11.1)	2360	(14.1)	
<b>Niveau d'éducation (années)</b>							<0.001
<12	6129	(9.6)	4381	(9.3)	1748	(10.4)	
12–14	34726	(54.3)	25513	(54.0)	9213	(54.9)	
≥15	23144	(36.2)	17326	(36.7)	5818	(34.7)	
<b>Statut d'emploi</b>							0.070
Actif	50823	(79.4)	37580	(79.6)	13243	(78.9)	
Non actif	13176	(20.6)	9640	(20.4)	3536	(21.1)	
<b>Statut tabagique</b>							<0.001
Non-fumeur	34054	(53.2)	25408	(53.8)	8646	(51.5)	
Ex-fumeur	25540	(39.9)	18852	(39.9)	6688	(39.9)	
Fumeur	4405	(6.9)	2960	(6.3)	1445	(8.6)	
<b>Consommation d'alcool</b>							<0.001
Non	8851	(13.8)	6112	(12.9)	2739	(16.3)	
Modérée	41446	(64.8)	31005	(65.7)	10441	(62.2)	
Elevée	13702	(21.4)	10103	(21.4)	3599	(21.4)	
<b>Activité physique (MET-h/semaine)</b>							<0.001
Quartile 1	14077	(22.0)	9721	(20.6)	4356	(26.0)	
Quartile 2	14853	(23.2)	10964	(23.2)	3889	(23.2)	
Quartile 3	15342	(24.0)	11596	(24.6)	3746	(22.3)	
Quartile 4	15673	(24.5)	12064	(25.5)	3609	(21.5)	
Manquant	4054	(6.3)	2875	(6.1)	1179	(7.0)	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.7	(3.7)	23.6	(3.6)	23.8	(3.9)	<0.001
<b>Tour de taille (cm)</b>	80.2	(9.8)	79.9	(9.6)	81.0	(10.2)	<0.001
<b>Tour de hanche (cm)</b>	98.5	(8.6)	98.4	(8.5)	99.0	(9.0)	<0.001
<b>Symptômes de dépression sévère (CESD)</b>							<0.001
Non	48043	(75.1)	37493	(79.4)	10550	(62.9)	
Oui	6435	(10.1)	3100	(6.6)	3335	(19.9)	
Manquant	9521	(14.9)	6627	(14.0)	2894	(17.2)	
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>							0.113
Non	55633	(86.9)	40988	(86.8)	14645	(87.3)	
Oui	8366	(13.1)	6232	(13.2)	2134	(12.7)	

Tableau 7. (suite et fin)

Caractéristiques à Q8	Total N=63999		Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				p- value
			Non N=47220		Au moins une fois N=16779		
<b>Hypertension</b>							<0.001
Non	54726	(85.5)	40783	(86.4)	13943	(83.1)	
Oui	9273	(14.5)	6437	(13.6)	2836	(16.9)	
<b>Nombre de consultations (12 derniers mois)</b>							<0.001
0-5	18586	(29.1)	15845	(33.6)	2741	(16.3)	
6-11	27095	(42.3)	20515	(43.4)	6580	(39.2)	
>11	18318	(28.6)	10860	(23.0)	7458	(44.5)	
<b>Traitement hormonal de la ménopause</b>							<0.001
Non	19869	(31.0)	15277	(32.4)	4592	(27.4)	
Passé	29902	(46.7)	21709	(46.0)	8193	(48.8)	
Actuel	14228	(22.2)	10234	(21.7)	3994	(23.8)	
<b>Utilisation d'antipsychotiques</b>							<0.001
Non	60515	(94.6)	45502	(96.4)	15013	(89.5)	
Passée	1104	(1.7)	659	(1.4)	445	(2.7)	
Actuelle	2380	(3.7)	1059	(2.2)	1321	(7.9)	
<b>Utilisation d'anxiolytiques</b>							<0.001
Non	46356	(72.4)	38079	(80.6)	8277	(49.3)	
Passée	4015	(6.3)	2472	(5.2)	1543	(9.2)	
Actuelle	13628	(21.3)	6669	(14.1)	6959	(41.5)	
<b>Utilisation d'hypnotiques et sédatifs</b>							<0.001
Non	52533	(82.1)	40936	(86.7)	11597	(69.1)	
Passé	2438	(3.8)	1498	(3.2)	940	(5.6)	
Actuelle	9028	(14.1)	4786	(10.1)	4242	(25.3)	

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

Tableau 8. Caractéristiques des participantes au début de l'étude (Q8) en fonction de la survenue d'un diabète de type II au cours du suivi

Caractéristiques à Q8	Total N=63999		Survenue d'un diabète de type II				p-value
			Non N=62875		Oui N=1124		
<b>Age (années)</b>	64.3	(6.3)	64.2	(6.3)	65.8	(6.4)	<0.001
<b>Statut marital</b>							<0.001
Célibataire	3965	(6.2)	3888	(6.2)	77	(6.9)	
Mariée ou en couple	45721	(71.4)	44971	(71.5)	750	(66.7)	
Veuve	6706	(10.5)	6541	(10.4)	165	(14.7)	
Divorcée ou séparée	7607	(11.9)	7475	(11.9)	132	(11.7)	
<b>Niveau d'éducation (années)</b>							<0.001
<12	6129	(9.6)	5962	(9.5)	167	(14.9)	
12–14	34726	(54.3)	34094	(54.2)	632	(56.2)	
≥15	23144	(36.2)	22819	(36.3)	325	(28.9)	
<b>Statut d'emploi</b>							<0.001
Actif	50823	(79.4)	49860	(79.3)	963	(85.7)	
Non actif	13176	(20.6)	13015	(20.7)	161	(14.3)	
<b>Statut tabagique</b>							0.809
Non-fumeur	34054	(53.2)	33455	(53.2)	599	(53.3)	
Ex-fumeur	25540	(39.9)	25087	(39.9)	453	(40.3)	
Fumeur	4405	(6.9)	4333	(6.9)	72	(6.4)	
<b>Consommation d'alcool</b>							<0.001
Non	8851	(13.8)	8637	(13.7)	214	(19.0)	
Modérée	41446	(64.8)	40747	(64.8)	699	(62.2)	
Élevée	13702	(21.4)	13491	(21.5)	211	(18.8)	
<b>Activité physique (MET-h/semaine)</b>							<0.001
Quartile 1	14077	(22.0)	13802	(22.0)	275	(24.5)	
Quartile 2	14853	(23.2)	14623	(23.3)	230	(20.5)	
Quartile 3	15342	(24.0)	15095	(24.0)	247	(22.0)	
Quartile 4	15673	(24.5)	15406	(24.5)	267	(23.8)	
Manquant	4054	(6.3)	3949	(6.3)	105	(9.3)	
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.7	(3.7)	23.6	(3.6)	28.0	(5.1)	<0.001
<b>Tour de taille (cm)</b>	80.2	(9.8)	80.0	(9.6)	91.0	(12.3)	<0.001
<b>Tour de hanche (cm)</b>	98.5	(8.6)	98.4	(8.5)	106.4	(11.1)	<0.001
<b>Symptômes de dépression sévère</b>							<0.001
Non	48043	(75.1)	47254	(75.2)	789	(70.2)	
Oui	6435	(10.1)	6288	(10.0)	147	(13.1)	
Manquant	9521	(14.9)	9333	(14.8)	188	(16.7)	
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>							<0.001
Non	55633	(86.9)	54783	(87.1)	850	(75.6)	
Oui	8366	(13.1)	8092	(12.9)	274	(24.4)	

Tableau 8. (suite et fin)

Caractéristiques à Q8	Total N=63999		Survenue d'un diabète de type II				p-value
			Non N=62875		Oui N=1124		
<b>Hypertension</b>							<0.001
Non	54726	(85.5)	53833	(85.6)	893	(79.4)	
Oui	9273	(14.5)	9042	(14.4)	231	(20.6)	
<b>Nombre de consultations (12 derniers mois)</b>							<0.001
0-5	18586	(29.1)	18340	(29.2)	246	(21.9)	
6-11	27095	(42.3)	26652	(42.4)	443	(39.4)	
>11	18318	(28.6)	17883	(28.4)	435	(38.7)	
<b>Traitement hormonal de la ménopause</b>							<0.001
Non	19869	(31.0)	19410	(30.9)	459	(40.8)	
Passé	29902	(46.7)	29411	(46.8)	491	(43.7)	
Actuel	14228	(22.2)	14054	(22.4)	174	(15.5)	
<b>Utilisation d'antipsychotiques</b>							0.054
Non	60515	(94.6)	59460	(94.6)	1055	(93.9)	
Passée	1104	(1.7)	1090	(1.7)	14	(1.2)	
Actuelle	2380	(3.7)	2325	(3.7)	55	(4.9)	
<b>Utilisation d'anxiolytiques</b>							<0.001
Non	46356	(72.4)	45608	(72.5)	748	(66.5)	
Passée	4015	(6.3)	3936	(6.3)	79	(7.0)	
Actuelle	13628	(21.3)	13331	(21.2)	297	(26.4)	
<b>Utilisation d'hypnotiques et sédatifs</b>							0.002
Non	52533	(82.1)	51654	(82.2)	879	(78.2)	
Passé	2438	(3.8)	2389	(3.8)	49	(4.4)	
Actuelle	9028	(14.1)	8832	(14.0)	196	(17.4)	

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

### 3.3.2. Utilisation d'antidépresseurs et risque de diabète de type II

Le **Tableau 9** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs avec le risque de développer un diabète de type II.

Dans les analyses ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), les utilisatrices d'antidépresseurs avaient 1.80 (IC à 95% : 1.53-2.12) fois plus de risque de développer un diabète de type II au cours du suivi que les non-utilisatrices. Après ajustement sur la totalité des co-variables (modèle 4), la force de l'association était réduite, mais toujours significative, avec un risque multiplié par 1.35 (IC à 95% : 1.13-1.61) chez les utilisatrices d'antidépresseurs. Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, les femmes utilisant des antidépresseurs de type imipramine (HR=1.67, IC à 95% : 1.13-2.47), des ISRSs (HR=1.26, IC à 95% : 1.00-1.58) ou des antidépresseurs « autres » (HR=1.36, IC à 95% : 1.01-1.85) avaient un risque accru de développer un diabète de type II comparées aux non-utilisatrices.

### 3.3.3. Utilisation d'antidépresseurs et risque de diabète de type II par tertile du nombre de consultations médicales dans les douze derniers mois.

Le **Tableau 10** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs, définie comme variable dichotomique, avec le risque de survenue d'un diabète de type II par tertile du nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois.

Dans les analyses ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), chez les participantes ayant un nombre faible de consultations médicales (tertile 1), l'utilisation d'antidépresseurs n'est pas associée au risque de développer un diabète de type II au cours du suivi (HR=1.26, IC à 95% : 0.72-2.20). Au contraire, chez les participantes ayant un nombre intermédiaire ou élevé de consultations médicales (tertiles 2 et 3), les utilisatrices d'antidépresseurs avaient respectivement 1.79 (IC à 95% : 1.35-2.37) et 1.61 (IC à 95% : 1.29-2.01) fois plus de risque que les non-utilisatrices d'antidépresseurs. Après ajustement sur la totalité des co-variables (modèle 4), ces résultats étaient similaires avec toujours une absence d'association (HR=1.04, IC à 95% : 0.58-1.87) entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II chez les participantes ayant un nombre faible de consultations médicales (tertile 1) et avec un risque plus important de développer un diabète chez les utilisatrices d'antidépresseurs ayant un nombre intermédiaire (HR= 1.48, IC à 95% : 1.10-2.00) ou élevé (HR=1.32, IC à 95% : 1.04-1.68) de consultations médicales, bien que la force de ces dernières associations fut réduite. Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés (**Tableau 11**), chez

les participantes ayant un nombre intermédiaire ou élevé de consultations médicales (tertiles 2 et 3), les utilisatrices d'antidépresseurs de type imipramine (HR=1.78, IC à 95% : 1.08-2.94) ou d'ISRSs (HR=1.51, IC à 95% : 1.04-2.19) avaient un risque accru de développer un diabète de type II comparées aux non-utilisatrices.

Tableau 9. Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II

Evènements/N	Taux pour 1000 PA	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>			Modèle 4 <sup>d</sup>							
		HR	IC à 95%		p-value	HR	IC à 95%		p-value	HR	IC à 95%		P-value	HR	IC à 95%		P-value	
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>																		
Utilisation d'antidépresseurs																		
Non	954/62396	2.77	référence				référence				référence				référence			
Oui	170/16779	5.16	1.80	1.53	2.12		1.47	1.25	1.73		1.38	1.17	1.64		1.35	1.13	1.61	
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>																		
Utilisation d'antidépresseurs																		
Non	954/62396	2.77	référence				référence				référence				référence			
Type imipramine	27/4130	5.76	1.98	1.35	2.90	<0.001	1.79	1.22	2.63	0.003	1.71	1.16	2.51	0.007	1.67	1.13	2.47	0.010
ISRS	88/11145	4.75	1.68	1.35	2.09	<0.001	1.35	1.08	1.68	0.008	1.28	1.03	1.60	0.029	1.26	1.00	1.58	0.050
Autres	48/6687	5.51	1.88	1.40	2.51	<0.001	1.52	1.13	2.03	0.005	1.40	1.04	1.88	0.026	1.36	1.01	1.85	0.045
Mixtes	7/1070	7.96	2.82	1.34	5.92	0.006	2.08	0.99	4.38	0.054	1.85	0.88	3.92	0.106	1.83	0.86	3.89	0.115

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 63 999 femmes, 116 085 observations, 377 140.34 personnes-années, 1 124 évènements).

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes, étaient basées sur 63 996 femmes, 128 636 observations, 377 026.69 personnes-années, 1 124 évènements).

Les co-variables sont mesurées au début de l'étude (Q8) et ne varient pas au cours du suivi.

PA, personnes-années. HR, rapport de risque. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup>Modèle 1: ajusté sur le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

<sup>b</sup>Modèle 2: également ajusté sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'IMC, le tour de taille et le tour de hanche.

<sup>c</sup>Modèle 3: également ajusté sur les symptômes dépressifs, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension et le nombre de consultations médicales (12 derniers mois).

<sup>d</sup>Modèle 4: également ajusté sur l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, d'hypnotiques et sédatifs.

<sup>e</sup>Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques

Tableau 10. Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II, par tertile du nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois

	Evènements/N	Taux pour 1000 PA	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>			Modèle 4 <sup>d</sup>		
			HR	IC à 95%	P-value	HR	IC à 95%	P-value	HR	IC à 95%	P-value	HR	IC à 95%	P-value
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 1</b>														
<b>(18 586 femmes, 26 562 observations, 110 477.55 PA, 246 évènements)</b>														
Utilisation d'antidépresseurs					0.420			0.891			0.850			0.895
Non	233/18457	2.20	référence			référence			référence			référence		
Oui	13/2741	2.92	1.26	0.72	2.20	0.96	0.55	1.69	0.95	0.53	1.68	1.04	0.58	1.87
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 2</b>														
<b>(27 095 femmes, 47 674 observations, 160 422.92 PA, 443 évènements)</b>														
Utilisation d'antidépresseurs					<0.001			0.001			0.002			0.009
Non	387/26596	2.60	référence			référence			référence			référence		
Oui	56/6580	4.78	1.79	1.35	2.37	1.60	1.20	2.12	1.59	1.19	2.12	1.48	1.10	2.00
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 3</b>														
<b>(18 318 femmes, 41 849 observations, 106 239.87 PA, 435 évènements)</b>														
Utilisation d'antidépresseurs					<0.001			0.009			0.010			0.022
Non	334/17343	3.73	référence			référence			référence			référence		
Oui	101/7458	6.03	1.61	1.29	2.01	1.35	1.08	1.69	1.35	1.07	1.70	1.32	1.04	1.68

Les analyses étaient basées sur 63 999 femmes, 116 085 observations, 377 140.34 personnes-années, 1 124 évènements).

Les co-variables sont mesurées au début de l'étude (Q8) et ne varient pas au cours du suivi.

PA, personnes-années. HR, rapport de risque. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup>Modèle 1: ajusté sur le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

<sup>b</sup>Modèle 2: également ajusté sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'IMC, le tour de taille et le tour de hanche.

<sup>c</sup>Modèle 3: également ajusté sur les symptômes dépressifs, les antécédents familiaux de diabète et l'hypertension.

<sup>d</sup>Modèle 4: également ajusté sur l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, d'hypnotiques et sédatifs.



Tableau 11. Association entre l'utilisation d'antidépresseurs (variable en cinq classes, dépendante du temps) et le risque de survenue d'un diabète de type II, par tertile du nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois

Evènements/N	Taux pour 1000 PA	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>			Modèle 4 <sup>d</sup>							
		HR	IC à 95%	p-value	HR	IC à 95%	P-value	HR	IC à 95%	P-value	HR	IC à 95%	P-value					
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 1 (18 585 individus; 27 463 observations; 110 459.32 PA; 246 évènements)</b>																		
Utilisation d'antidépresseurs				0.555			0.827			0.641			0.738					
Non	233/18457	2.20	référence			référence			référence			référence						
Type imipramine	2/537	3.34	1.46	0.36	5.89	0.593	1.35	0.33	5.46	0.673	1.32	0.32	5.34	0.700	1.45	0.35	5.95	0.604
ISRS	6/1745	2.28	0.99	0.44	2.23	0.984	0.71	0.32	1.62	0.420	0.69	0.30	1.58	0.376	0.79	0.34	1.82	0.582
Autres	5/947	4.38	1.84	0.76	4.47	0.178	1.44	0.59	3.51	0.426	1.46	0.60	3.59	0.405	1.45	0.59	3.59	0.420
Mixtes	0/95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 2 (27 094 individus; 51 167 observations; 160 398.74 PA; 443 évènements)</b>																		
Utilisation d'antidépresseurs				0.001			0.014			0.019			0.076					
Non	387/26596	2.60	référence			référence			référence			référence						
Type imipramine	8/1514	4.63	1.68	0.83	3.38	0.147	1.56	0.77	3.15	0.213	1.67	0.82	3.36	0.155	1.47	0.72	3.00	0.285
ISRS	32/4341	4.76	1.83	1.28	2.63	0.001	1.58	1.10	2.28	0.013	1.59	1.10	2.29	0.014	1.51	1.04	2.19	0.031
Autres	14/2490	4.60	1.65	0.97	2.81	0.066	1.51	0.89	2.59	0.129	1.45	0.85	2.48	0.178	1.35	0.78	2.32	0.285
Mixtes	2/305	10.46	3.83	0.95	15.40	0.058	3.78	0.94	15.23	0.061	3.54	0.87	14.39	0.077	3.29	0.81	13.44	0.097
<b>Nombre de consultations médicales - tertile 3 (18 317 individus; 50 006 observations; 106 168.63 PA; 435 évènements)</b>																		
Utilisation d'antidépresseurs				<0.001			0.051			0.061			0.087					
Non	334/17343	3.73	référence			référence			référence			référence						
Type imipramine	17/2079	7.19	1.90	1.17	3.09	0.010	1.79	1.10	2.92	0.019	1.78	1.09	2.90	0.022	1.78	1.08	2.94	0.023
ISRS	50/5059	5.45	1.46	1.08	1.96	0.014	1.21	0.90	1.64	0.207	1.23	0.91	1.66	0.187	1.19	0.87	1.62	0.274
Autres	29/3250	6.41	1.71	1.17	2.49	0.006	1.39	0.95	2.04	0.092	1.38	0.94	2.04	0.102	1.37	0.92	2.04	0.122
Mixtes	5/670	8.02	2.20	0.91	5.33	0.080	1.59	0.66	3.86	0.302	1.62	0.67	3.92	0.289	1.72	0.70	4.20	0.236

Les analyses étaient basées sur 63 996 femmes, 128 636 observations, 377 026.69 personnes-années, 1 124 évènements).

Les co-variables sont mesurées au début de l'étude (Q8) et ne varient pas au cours du suivi.

PA, personnes-années. HR, rapport de risque. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup>Modèle 1: ajusté sur le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

<sup>b</sup>Modèle 2: également ajusté sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'IMC, le tour de taille et le tour de hanche.

<sup>c</sup>Modèle 3: également ajusté sur les symptômes dépressifs, les antécédents familiaux de diabète et l'hypertension.

<sup>d</sup>Modèle 4: également ajusté sur l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, d'hypnotiques et sédatifs

## 3.4. Discussion

### 3.4.1. Synthèse des résultats

Cette étude, menée sur près de 64 000 femmes de la cohorte E3N, a cherché à examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II au cours de 6 années de suivi. Après ajustement sur un large éventail de facteurs de confusion potentiels, les utilisatrices d'antidépresseurs avaient un risque plus important de développer un diabète de type II au cours du suivi comparées aux non-utilisatrices. Les analyses stratifiées sur les tertiles du nombre de consultations médicales dans les douze derniers mois ont montré que cette association était présente chez les participantes ayant un nombre intermédiaire ou élevé de consultations médicales (tertiles 2 et 3) mais pas chez les participantes ayant un nombre faible de consultations médicales (tertile 1). Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, les femmes ayant un nombre intermédiaire ou élevé de consultations médicales (tertiles 2 et 3) et utilisant des antidépresseurs de types imipramine ou des ISRSs avaient un risque plus important de développer un diabète de type II au cours du suivi.

### 3.4.2. Résultats dans le contexte de la littérature

Les résultats des analyses non stratifiées par les tertiles du nombre de consultations médicales sont en accord avec la majorité des études observationnelles basées sur des registres<sup>109-112,118</sup> et deux méta-analyses<sup>76,77</sup> qui ont mis en évidence une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de développer un diabète de type II. Cependant, comme les enquêtes basées sur des registres ne permettent pas de capturer les personnes atteintes d'un diabète de type II non diagnostiqué, leurs résultats étaient potentiellement affectés par un biais de détection. En effet, l'utilisation d'antidépresseurs requiert un contact avec le système de soins, ce qui pourrait augmenter la chance d'un diagnostic pour une autre maladie au développement silencieux comme le diabète de type II pour lequel l'hyperglycémie est longtemps asymptomatique. Cette explication est en accord avec les résultats différentiels retrouvés dans les analyses stratifiées par les tertiles du nombre de consultations médicales, et avec le manque d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II chez les femmes ayant un faible nombre de consultations médicales. Ces derniers résultats vont dans le sens de l'hypothèse avancée pour expliquer les associations observées dans les études basées sur les données de l'étude américaine NHANES<sup>114</sup> et sur celles anglaises de Whitehall II<sup>113</sup> qui ont également rapporté une possible association non-causale entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque d'un diabète de type II.

### 3.4.3. Interprétation des résultats

A la différence des travaux de Kivimäki et al., il a été possible, dans la présente étude, de tester l'hypothèse d'un biais de détection en tenant compte directement du nombre de consultations médicales. Les résultats ont montré que les utilisatrices d'antidépresseurs consultaient plus souvent (>11 consultations dans les douze derniers mois) que les non-utilisatrices et qu'il n'y avait pas d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II chez les femmes ayant un faible nombre de consultations médicales dans les douze derniers mois. Ce résultat est en faveur de l'hypothèse d'un biais de détection et suggère que l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque accru de survenue d'un diabète de type II rapportée dans la première partie des analyses de cette étude ainsi que dans les études précédentes<sup>75-77,110,111,119,120</sup> ne serait pas causale.

L'utilisation d'antidépresseurs n'était pas associée au risque de diabète de type II chez les femmes ayant un faible nombre de consultations médicales dans les douze derniers mois, que ce soit avant ou après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (comme les comportements de santé, les caractéristiques anthropométriques, celles liées à l'état de santé dont les symptômes de dépression sévère et l'utilisation d'autres médicaments). Par conséquent, l'absence d'une association n'est pas due à un artefact résultant d'un effet de suppression ou d'inflation des facteurs de confusion.

### 3.4.4. Forces et limites de l'étude

Les résultats de cette étude doivent être interprétés au regard de quelques limites. Premièrement, la majorité des variables ont été obtenues par auto-questionnaires et peuvent donc être soumises à des biais de déclaration. Deuxièmement, certains biais peuvent persister dans les comparaisons entre types d'antidépresseurs si le choix d'une classe d'antidépresseurs en particulier a été influencé par les facteurs de risque de diabète de type II, mais un large éventail de variables de confusion potentielles ont été prises en compte dans les analyses afin de réduire les différences entre groupes comparés. Troisièmement, un biais de confusion résiduel peut encore être présent en raison de variables qui n'auraient pas été recueillies dans la base de données ou qui n'auraient pas été enregistrées avec assez de détails pour retirer complètement leur effet de confusion des analyses. Bien que les analyses aient été ajustées sur les symptômes de dépression sévère, l'échelle CES-D n'étant pas un instrument diagnostique, il n'a pas été possible de capter

toutes les composantes pertinentes de la dépression. Quatrièmement, un biais de déplétion des sujets à risque ne peut être exclu. En effet, les personnes n'ayant pas toléré un antidépresseur dans le passé auront une plus grande probabilité de ne pas y être exposées de nouveau, ce qui suggère que les personnes exposées aux antidépresseurs dans le passé n'auraient pas le même risque de diabète que les personnes utilisant ces médicaments pour la première fois. Ce biais pourrait sous-estimer les associations avec l'utilisation d'antidépresseurs. Cinquièmement, des erreurs de classification concernant la variable d'utilisation d'antidépresseurs ont pu avoir lieu puisque certaines femmes pourraient ne pas avoir pris la totalité ou partie de leur prescription. Ces erreurs de classifications pourraient sous-estimer les associations avec l'utilisation d'antidépresseurs. De plus, les informations sur les doses n'étaient pas disponibles dans les bases de remboursement de la MGEN. Sixièmement, bien qu'un grand nombre de participantes aient été incluses dans la présente étude, le nombre d'évènements était faible pour la catégorie d'utilisation mixte d'antidépresseurs. Septièmement, la population d'étude n'incluait que des femmes volontaires ; il est donc possible que les résultats ne soient pas transposables aux hommes ou à la population générale. Enfin, il n'a pas été possible de distinguer les cas de diabète de type I et de type II. Cependant, un nombre très faible de cas incidents de diabète de type I est attendu au vu de l'âge des femmes de la cohorte, c'est pourquoi l'ensemble des cas de diabète a pu être considéré comme de type II.

Malgré ces limites, cette étude inclut un grand nombre de participantes avec un schéma longitudinal et un suivi de 6 années permettant de réaliser des analyses en prenant en compte les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs et selon les tertiles du nombre de consultations médicales. Ces analyses tenaient également compte des changements d'utilisation d'antidépresseurs au cours du suivi. Puisque les données sur les remboursements d'antidépresseurs ainsi que les facteurs potentiels de confusion ont été enregistrés de manière prospective avant la survenue du diabète de type II, un biais de mémoire est exclu. Pour finir, il a été possible de prendre en compte dans la présente étude un large éventail de facteurs de confusion potentiels. En particulier, il a été possible de séparer l'association des symptômes de dépression sévère de l'utilisation d'antidépresseurs avec le risque de diabète de type II.

### 3.4.5. Conclusion

L'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II semble être le résultat d'un biais de détection, renforçant l'hypothèse de sa non causalité évoquée dans la littérature. Les effets négatifs de l'utilisation d'antidépresseurs sur le risque de diabète de type II ont pu être surestimés dans de précédentes études. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et vérifier la plausibilité biologique de cette association si elle existe, comme par exemple l'examen de l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et l'altération du métabolisme glucidique qui précède la survenue d'un diabète de type II.

# CHAPITRE 4

ANTIDEPRESSEURS ET  
TRAJECTOIRES DE QUATRE  
MARQUEURS DU METABOLISME  
GLUCIDIQUE



## 4.1. Introduction

Comme souligné dans l'introduction générale de cette thèse, l'utilisation croissante des antidépresseurs dans la population générale suscite de multiples préoccupations quant à leurs effets indésirables sur la santé<sup>36,121-123</sup>. L'une des récentes préoccupations concerne le diabète de type II. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II<sup>75-77,110,119</sup>. Par exemple, les résultats d'une analyse longitudinale de trois cohortes composées de plus de 160 000 adultes américains, suivis entre 12 et 16 années, a montré que les personnes déclarant utiliser des antidépresseurs avaient une augmentation de 68% du risque de diabète de type II par rapport aux non-utilisateurs<sup>110</sup>. L'utilisation de médicaments antidépresseurs a également été associée au risque de diabète de type II dans l'étude américaine «The Black Women's Health Study» qui incluait plus de 35 000 femmes suivies sur une période de 12 années<sup>119</sup>. Bien que plusieurs études, incluant celle qui a été présentée dans le chapitre 3 de cette thèse, aient montré une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II, la nature de cette association reste débattue et a fait l'objet de recherches au cours des dernières années. Une étude longitudinale de plus de 5 400 fonctionnaires britanniques inclus dans la cohorte Whitehall II, a récemment mis en évidence que l'utilisation d'antidépresseurs à l'inclusion était associée à l'incidence du diabète diagnostiqué par un médecin, mais pas à l'incidence du diabète uniquement détecté par mesures glycémiques<sup>113</sup>. Les auteurs évoquent un biais d'indication comme explication possible dans la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II. A savoir que la véritable association ne serait pas entre l'utilisation de médicaments et le diabète mais entre l'indication pour laquelle les antidépresseurs sont utilisés (dans le cas présent la dépression) et l'incidence du diabète. Dans la même veine, un biais de détection est également possible étant donné que les patients souffrant de dépression et traités par antidépresseurs recourent vraisemblablement plus souvent au système de soins que les personnes non traitées ou non malades. Ils ont alors plus de chance d'être diagnostiqués pour un autre problème de santé comme le diabète. Ces hypothèses explicatives ont également été soulevées dans une étude transversale utilisant les données américaines de la «National Health and Nutrition Examination Survey» qui rapportait que la relation entre antidépresseurs et diabète pourrait être attribuable à un biais de détection<sup>114</sup>.

Le diabète de type II se caractérise par une fonction altérée des cellules  $\beta$  et/ou par une sensibilité réduite à l'insuline qui conduisent à une élévation du niveau de glucose sanguin. L'hypothèse avancée dans le cadre de cette thèse est que si l'utilisation des antidépresseurs est liée de façon causale au diabète de type II, alors elle devrait également être associée à l'altération de la



fonction des cellules  $\beta$ , à une réduction de la sensibilité à l'insuline et à une dérégulation glucidique.

Peu d'études se sont penchées sur cette relation et les résultats existants sont inconsistants<sup>113,124-129</sup>. Dans une méta-analyse de cinq essais cliniques randomisés contre placebo, le traitement par fluoxétine chez des adultes atteints de diabète de type II a conduit à une diminution du niveau de glycémie à jeun et de l'HbA1c<sup>126</sup>. En revanche, deux larges études transversales n'ont révélé aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le niveau de glycémie à jeun ou d'HbA1c<sup>128,129</sup>. De plus, une analyse longitudinale des données de l'étude « Whitehall II » n'a montré aucune association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et les trajectoires de glycémie à jeun sur 18 années de suivi<sup>113</sup>.

Ces études comportaient plusieurs limites. Leurs schémas d'étude (études transversales<sup>128,129</sup>, rapports de cas<sup>125</sup>) ne permettaient pas de déterminer la séquence temporelle entre l'exposition aux antidépresseurs et le risque de diabète de type II. Elles ne prenaient pas en compte les différents types d'antidépresseurs ni les changements d'utilisation de ces médicaments au cours du suivi. De plus, l'utilisation de bases de données administratives ne permettait qu'un ajustement limité sur les facteurs de confusion potentiels ce qui pourrait fausser l'amplitude de la relation étudiée.

Le second objectif spécifique de cette thèse a donc été d'examiner l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et les changements de glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), de la fonction des cellules  $\beta$  (HOMA-% B) et de la sensibilité à l'insuline (HOMA-% S). Grâce aux données de l'étude D.E.S.I.R., il a été possible de prendre en compte les différentes classes pharmacologiques des antidépresseurs et d'utiliser des données répétées pour définir l'exposition aux antidépresseurs mais également pour étudier l'évolution des différents marqueurs du métabolisme sur une période de neuf années.

## **4.2. Méthodes**

### **4.2.1. Récapitulatif de la population et des données utilisées**

Pour répondre à cet objectif, les données de la cohorte française D.E.S.I.R. ont été utilisées.

Les variables d'intérêt étaient la glycémie à jeun (mmol/L), l'HbA1c (%), la fonction des cellules  $\beta$  (%) et la sensibilité à l'insuline (%). Elles ont été mesurées aux quatre phases, 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005.

La variable explicative, également mesurée aux quatre suivis, était l'utilisation de médicaments antidépresseurs. Cette variable a été étudiée de manière dichotomique (non *versus* oui) mais également en tenant compte des classes pharmacologiques de ces médicaments (variable à cinq classes) : 1) les participants ne rapportant pas d'utilisation d'antidépresseurs ; 2) utilisation d'antidépresseurs de « type imipramine » seulement ; 3) utilisation de « ISRSs » seulement ; 4) utilisation d'antidépresseurs de classe « autres » ; 5) groupe « mixte » (utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs).

Le choix des variables d'ajustement a été fait *a priori* sur la base de la revue de la littérature concernant les facteurs de risque et affections associés à l'utilisation de médicaments antidépresseurs et aux différents marqueurs du métabolisme glucidique étudiés dans cette section. Ce choix a ensuite été affiné en fonction des résultats des analyses bi-variées. Les caractéristiques sociodémographiques ont été considérées dans cette étude uniquement à l'inclusion (D0) et incluaient le sexe, l'âge, le statut marital, le niveau d'éducation et le statut d'emploi. Les autres variables d'ajustement, listées ci-dessous, ont été mesurées de manière répétée au cours du suivi et ont été considérées comme variables dépendantes du temps :

- Les comportements de santé (la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC et la pratique d'activité physique)
- Les variables caractérisant l'état de santé (l'état de santé perçu, avoir été affecté par un évènement stressant de vie, antécédents familiaux de diabète et l'hypertension)
- L'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation de médicaments hypolipémiants, utilisation de tranquillisants mineurs, neuroleptiques, hypnotiques et sédatifs)

## 4.2.2. Méthodes statistiques

### 4.2.2.1. Constitution de l'échantillon

Pour cette étude, les analyses ont été restreintes aux participants :

- n'ayant pas de diabète à l'inclusion (le diabète a été défini par une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ou par la prise de médicaments hypoglycémisants).
- ne développant pas de diabète au cours du suivi
- ayant des données complètes (pour la variable d'intérêt étudiée, la variable explicative et les 18 variables d'ajustement) à au moins une phase (D0, D3, D6 ou D9)

Les échantillons qui étaient disponibles pour les analyses de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de la fonction des cellules  $\beta$  et de la sensibilité à l'insuline sont présentés dans la Figure 15.

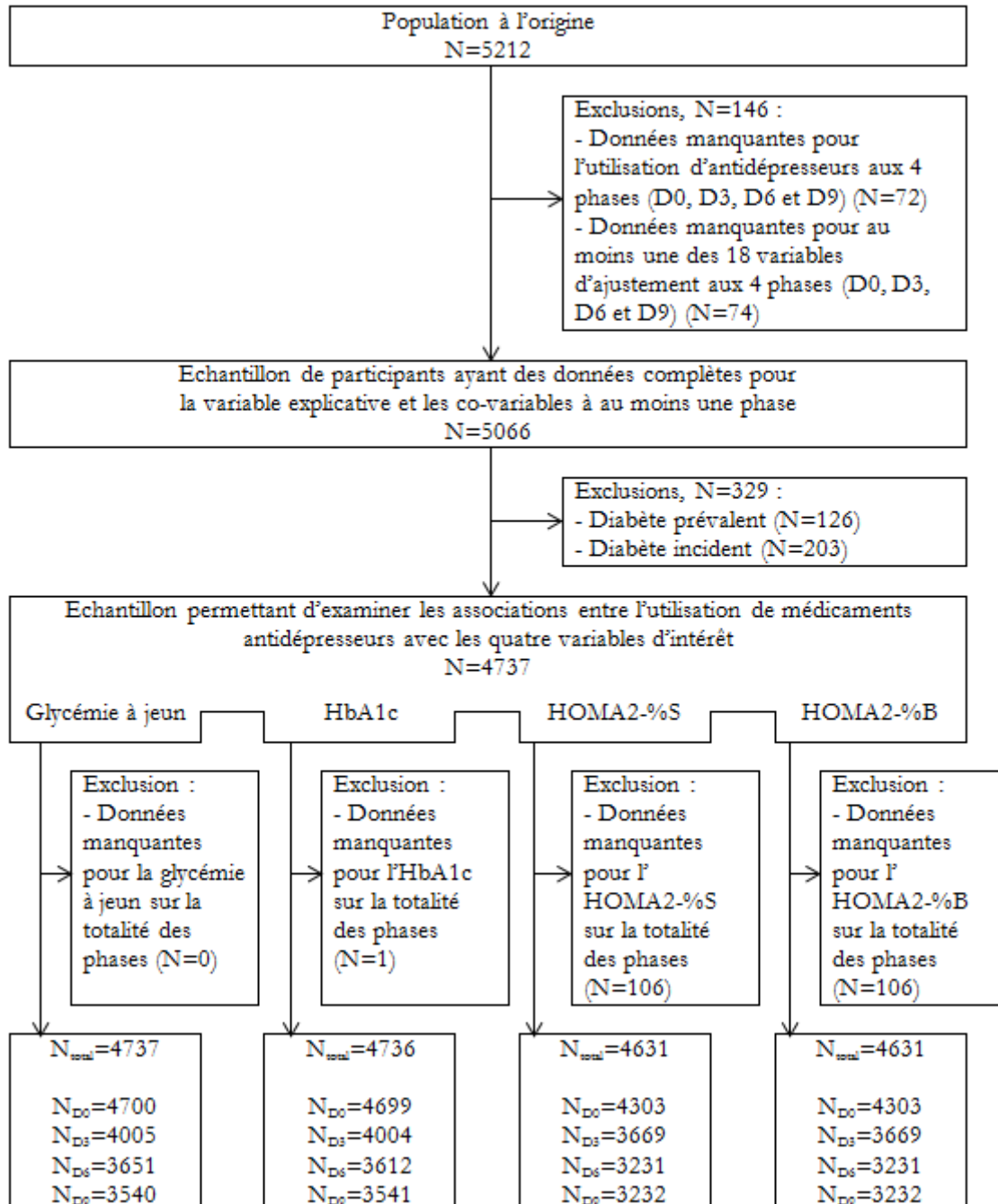


Figure 15. Diagramme de flux des échantillons, issus de la cohorte D.E.S.I.R., utilisés pour les analyses de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de l'HOMA2-%S et de l'HOMA2-%B

#### 4.2.2.2. Analyses statistiques principales

Les caractéristiques des participants à l'inclusion en 1994-1996 en fonction de l'utilisation de médicaments antidépresseurs sur la totalité de la période du suivi (D0 à D9) ont été présentées sous forme d'effectif (pourcentage) dans le cas des variables qualitatives ou de moyenne (écart-type) pour ce qui concerne les variables quantitatives. Les différences entre groupes ont été comparées par le test du chi<sup>2</sup> ou par analyse de variance. En raison de leur distribution asymétrique (log-normale), les variables HOMA2-%B et HOMA2-%S ont été log-transformées.

Des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour examiner les associations transversales et longitudinales de l'utilisation de médicaments antidépresseurs (modélisée comme variable dépendante du temps, basée sur quatre mesures : D0, D3, D6 et D9) avec la glycémie à jeun, le taux d'HbA1c, l'HOMA2-%B et l'HOMA2-%S (modélisés comme variables dépendantes du temps, basés sur quatre mesures : D0, D3, D6 et D9). Les modèles mixtes ont permis d'utiliser toutes les données disponibles au cours du suivi, de prendre en compte la corrélation entre les observations répétées d'un même individu et de faire face aux données manquantes. Dans les analyses, l'intercept et la pente (modélisée à l'aide d'un terme linéaire) ont été traités comme des effets aléatoires, permettant de prendre en compte la corrélation intra-individuelle entre les différents suivis de chaque participant, et une matrice de covariance non structurée a été utilisée. Dans un premier modèle (modèle 1), les analyses ont été ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques qui incluaient le sexe, l'âge, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps (considérées comme pertinentes pour un  $p \leq 0.1$ ). Dans un second modèle (modèle 2), le modèle 1 a également été ajusté sur les comportements de santé comme la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, la pratique d'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Dans le modèle final (modèle 3), le modèle 2 a également été ajusté sur les variables de l'état de santé (état de santé perçu, évènement stressant de vie, antécédents familiaux de diabète, hypertension), l'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation d'hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs) ainsi que toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Dans les trois modèles, ces mesures ont été utilisées comme co-variables dépendantes du temps, excepté pour les variables sociodémographiques uniquement considérées à l'inclusion. Les termes d'interaction entre le sexe, le temps et l'utilisation d'antidépresseurs n'ont révélé aucune différence liée au sexe dans le changement au cours du temps de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de l'HOMA2-%B et de l'HOMA2-%S, ce qui a conduit à combiner les hommes et les femmes dans les analyses.

#### 4.2.2.3. Analyses de sensibilité

Afin de tester la robustesse des résultats, plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites.

Tout d'abord, chez les personnes non diabétiques, l'association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs sur la période D0-D3 avec le changement des quatre marqueurs du métabolisme glucidique (modélisés comme variables dépendantes du temps, utilisant trois mesures seulement : D3, D6 et D9) a été examinée. Pour ce faire, une variable d'«utilisation d'antidépresseurs à D0 et D3» à quatre catégories a été créée: 1) «non » ; 2) « seulement à D0 » ; 3) « seulement à D3 » ; 4) « à D0 et D3 ».

L'association entre l'utilisation cumulée d'antidépresseurs sur la période D0-D9 avec le changement des quatre marqueurs du métabolisme glucidique sur la même période a ensuite été étudiée. Une variable en trois catégories a alors été créée comme suit : 1) «non-utilisateurs » ; 2) « utilisateurs occasionnels » correspondant aux participants ayant déclaré une utilisation d'antidépresseurs à une, deux ou trois phases ; 3) « utilisateurs réguliers » correspondant aux participants ayant déclaré une utilisation d'antidépresseurs aux quatre phases.

### 4.3. Résultats

Le **Tableau 12** présente les caractéristiques à l'inclusion des 4 700 participants non diabétiques ayant des données complètes pour les 18 co-variables en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs entre D0 et D9. Un total de 527 (11.2%) personnes avaient déclaré utiliser des antidépresseurs au moins une fois au cours du suivi. Parmi elles, 347 (65.8%) avaient déclaré prendre des antidépresseurs à une phase, 88 (16.7%) à deux phases, 52 (9.9%) à trois phases et 40 (7.6%) au cours de l'ensemble du suivi.

Tableau 12. Caractéristiques des participants† à l'inclusion (D0 : 1994-1996) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi (D0-D9 : 1994-2005)

Variables	Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				p value
		Jamais N=4173		Au moins une fois N=527	
<b>Sexe</b>					<0.001
	Hommes	2111	(50.6)	152	(28.8)
	Femmes	2062	(49.4)	375	(71.2)
<b>Age (années)</b>					<0.001
	30-38	1158	(27.7)	94	(17.8)
	39-46	1054	(25.3)	150	(28.5)
	47-55	961	(23.0)	163	(30.9)
	56-65	1000	(24.0)	120	(22.8)
<b>Statut marital</b>					0.037
	Marié/Cohabitant	3455	(82.8)	417	(79.1)
	Autre	718	(17.2)	110	(20.9)
<b>Niveau d'éducation</b>					0.045
	Diplôme de l'enseignement supérieur	949	(22.7)	101	(19.2)
	Diplôme du second cycle	1436	(34.4)	172	(32.6)
	Diplôme inférieur au second cycle	1788	(42.9)	254	(48.2)
<b>Statut d'emploi</b>					0.001
	Actif	3090	(74.0)	354	(67.2)
	Non actif	1083	(26.0)	173	(32.8)
<b>Consommation d'alcool</b>					<0.001
	Non	1020	(24.4)	181	(34.4)
	Modérée	2088	(50.1)	204	(38.7)
	Elevée	1065	(25.5)	142	(26.9)
<b>Statut tabagique</b>					<0.001
	Non-fumeur	2148	(51.5)	303	(57.5)
	Ex-fumeur	1138	(27.3)	97	(18.4)
	Fumeur	887	(21.2)	127	(24.1)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>					0.015
	<18.50	88	(2.1)	18	(3.4)
	18.50; 24.99	2414	(57.8)	325	(61.7)
	25.00; 29.99	1360	(32.6)	140	(26.6)
	≥30.00	311	(7.5)	44	(8.3)
<b>Activité physique</b>					0.604
	Aucune/faible	868	(20.8)	109	(20.7)
	Modérée	2239	(53.7)	273	(51.8)
	Intense	1066	(25.5)	145	(27.5)
<b>Etat de santé perçu</b>					<0.001
	Sous-optimal	931	(22.3)	212	(40.2)
	Bon	3242	(77.7)	315	(59.8)
<b>Evènement stressant de vie (12 derniers mois)</b>					<0.001
	Non	3267	(78.3)	357	(67.7)
	Oui	906	(21.7)	170	(32.3)
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>					0.732
	Non	3379	(81.0)	430	(81.6)
	Oui	794	(19.0)	97	(18.4)
<b>Hypertension</b>					0.419
	Non	2721	(65.2)	353	(67.0)
	Oui	1452	(34.8)	174	(33.0)
<b>Utilisation de médicaments hypolipémiants</b>					0.332
	Non	3888	(93.2)	485	(92.0)
	Oui	285	(6.8)	42	(8.0)
<b>Utilisation de tranquillisants mineurs</b>					<0.001
	Non	3952	(94.7)	371	(70.4)
	Oui	221	(5.3)	156	(29.6)
<b>Utilisation de neuroleptiques</b>					<0.001
	Non	4148	(99.4)	491	(93.2)
	Oui	25	(0.6)	36	(6.8)

Tableau 12. (suite et fin)

Variables	Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				p value	
		Jamais N=4173		Au moins une fois N=527		
<b>Utilisation d'hypnotiques</b>					<0.001	
	Non	4097	(98.2)	486	(92.2)	
	Oui	76	(1.8)	41	(7.8)	
<b>Utilisation de sédatifs</b>					<0.001	
	Non	4127	(98.9)	505	(95.8)	
	Oui	46	(1.1)	22	(4.2)	
<b>Glycémie à jeun (N=4700)</b>		5.25	(0.51)	5.20	(0.48)	0.047
<b>HbA1c (N=4699)</b>		5.41	(0.39)	5.40	(0.40)	0.752
<b>HOMA2-%B (log) (N=4303)</b>		4.41	(0.30)	4.42	(0.28)	0.315
<b>HOMA2-%S (log) (N=4303)</b>		4.67	(0.44)	4.69	(0.42)	0.608

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

†Participants non diabétiques, n'ayant pas de données manquantes à l'inclusion

### 4.3.1. Utilisation d'antidépresseurs et glycémie à jeun

Les analyses, pour lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été traitée comme une variable dichotomique, étaient basées sur 4737 participants, dont 4657 non-utilisateurs et 514 utilisateurs (ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Les analyses, où l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée comme variable en cinq catégories, portaient sur 4736 participants, dont 4657 non-utilisateurs, 120 utilisateurs d'antidépresseurs du type imipramine, 201 utilisateurs d'ISRSs, 276 utilisateurs de la classe « autres » et 15 utilisateurs « mixtes » (ces catégories sont mutuellement non exclusives).

Dans l'analyse transversale (Figure 16) ajustée sur les facteurs sociodémographiques (modèle 1), la moyenne de glycémie à jeun était de 5.20 mmol/L (IC à 95% : 5.16 – 5.29) dans le groupe de référence (les hommes âgés entre 30 et 38 ans, mariés/cohabitants, ayant un diplôme de l'enseignement supérieur et actifs). Il n'y avait pas de différence de moyenne de glycémie à jeun (différence de moyenne = 0.00 mmol/L ; IC à 95% : -0.05 – 0.05 ;  $p=0.946$ ) entre les utilisateurs d'antidépresseurs et les non-utilisateurs à l'inclusion. Une tendance similaire a été observée lorsque l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée par type.

Dans l'analyse longitudinale (Figure 17), après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), la moyenne de glycémie à jeun a augmenté au cours du suivi dans le groupe de référence (0.02 mmol/L par année ; IC à 95% : 0.01 – 0.02 ;  $p<0.001$ ). Cette augmentation a été similaire chez les utilisateurs et non-utilisateurs d'antidépresseurs (différence de changement annuel = 0.00 mmol/L ; IC à 95% : -0.01 – 0.01 ;  $p=0.909$ ). Une tendance similaire a été observée lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés.

Les résultats ci-dessus restaient inchangés après ajustement supplémentaire sur les comportements de santé (modèle 2), les caractéristiques de l'état de santé et l'utilisation d'autres médicaments (modèle 3).



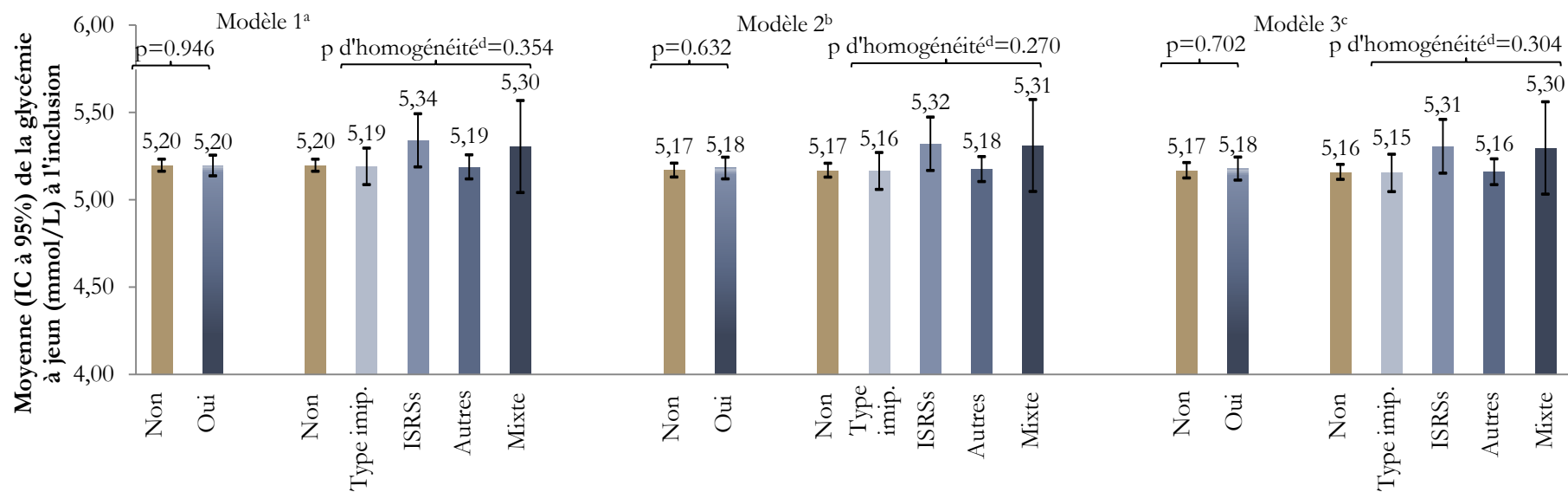


Figure 16. Moyenne de la glycémie à jeun (mmol/L) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4737 participants ( $N_{\text{Non}}=4657$ ,  $N_{\text{Oui}}=514$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4736 participants ( $N_{\text{Non}}=4657$ ,  $N_{\text{Type imip.}}=120$ ,  $N_{\text{ISRSs}}=201$ ,  $N_{\text{Autres}}=276$ ,  $N_{\text{Mixte}}=15$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1 : modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2 : modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3 : modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémifiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

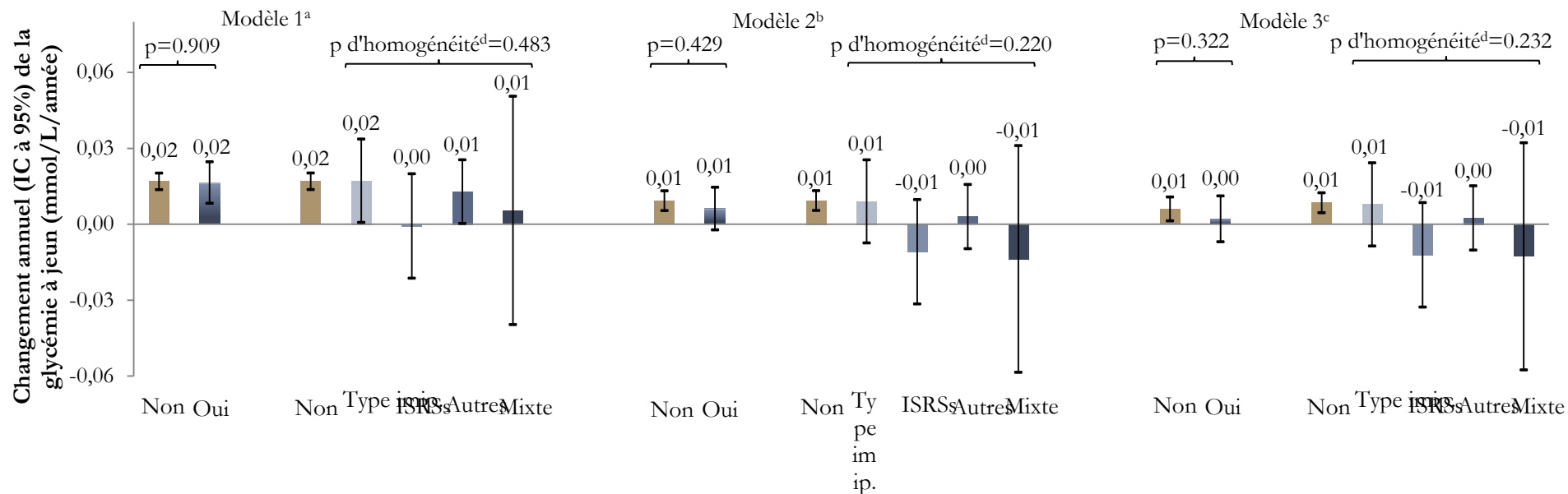


Figure 17. Changement de la glycémie à jeun (mmol/L./année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4737 participants ( $N_{\text{Non}}=4657$ ,  $N_{\text{Oui}}=514$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4736 participants ( $N_{\text{Non}}=4657$ ,  $N_{\text{Type imip.}}=120$ ,  $N_{\text{ISRSs}}=201$ ,  $N_{\text{Autres}}=276$ ,  $N_{\text{Mixte}}=15$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

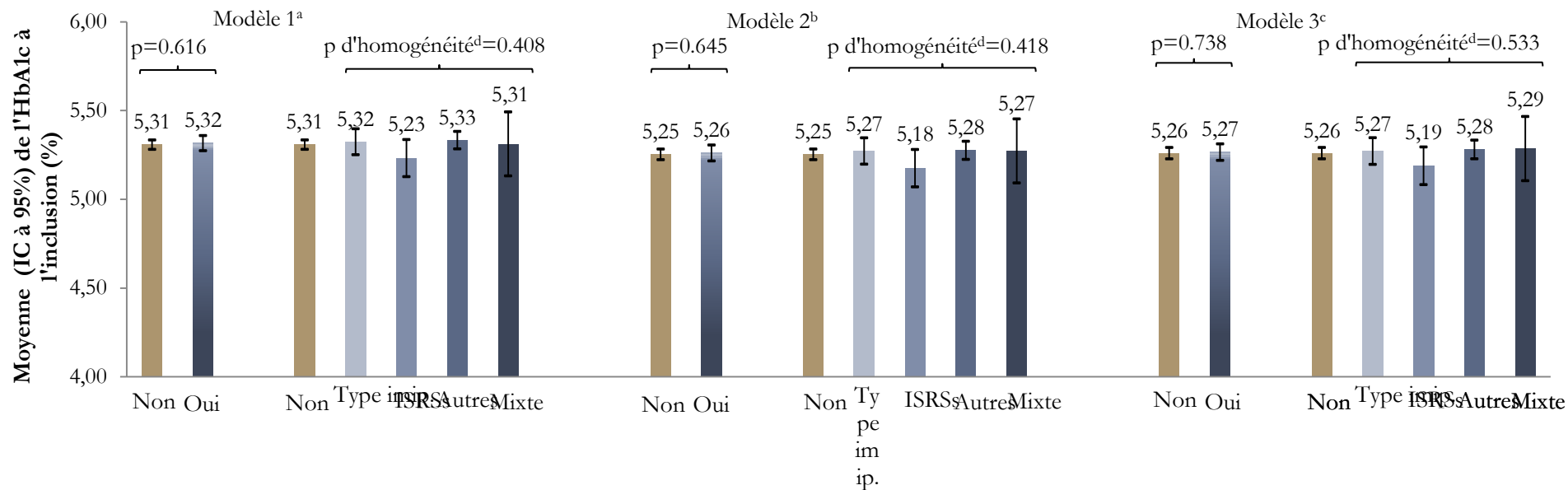
### 4.3.2. Utilisation d'antidépresseurs et HbA1c

Les analyses, pour lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée comme variable dichotomique, étaient basées sur 4736 participants incluant 4655 non-utilisateurs et 511 utilisateurs (ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles où l'utilisation d'antidépresseurs a été définie en cinq catégories portaient sur 4735 participants, dont 4655 non-utilisateurs, 119 utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine, 200 utilisateurs d'ISRSs, 274 utilisateurs d' « autres » antidépresseurs et 15 utilisateurs « mixtes » (ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

Dans l'analyse transversale (Figure 18), après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle1), la moyenne d'HbA1c était de 5.31% (IC à 95% : 5.28 – 5.33) dans le groupe de référence. La moyenne d'HbA1c était similaire chez les non-utilisateurs et utilisateurs d'antidépresseurs (différence de moyenne = 0.02% ; IC à 95% : -0.02 – 0.04 ;  $p=0.616$ ). Les résultats ne différaient pas lorsque les types d'antidépresseurs ont été étudiés.

Dans l'analyse longitudinale (Figure 19) ajustée sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), la moyenne d'HbA1c a augmenté au cours du suivi (0.01% par année ; IC à 95% 0.00 – 0.01 ;  $p<0.001$ ). Cette augmentation était similaire chez les non-utilisateurs et utilisateurs d'antidépresseurs (différence de changement annuel = 0.00 %; IC à 95% : -0.01 – 0.00 ;  $p=0.720$ ). Des résultats similaires ont été observés dans les analyses par type d'antidépresseurs.

Les résultats précédents restaient inchangés après ajustement supplémentaire sur les comportements de santé (modèle 2), les caractéristiques de l'état de santé et l'utilisation d'autres médicaments (modèle 3).



**Figure 18. Moyenne de l'HbA1c (%) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs**

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4736 participants ( $N_{\text{Non}}=4655$ ,  $N_{\text{Oui}}=511$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4735 participants ( $N_{\text{Non}}=4655$ ,  $N_{\text{Type imip.}}=119$ ,  $N_{\text{ISRS}}=200$ ,  $N_{\text{Autres}}=274$ ,  $N_{\text{Mixte}}=15$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

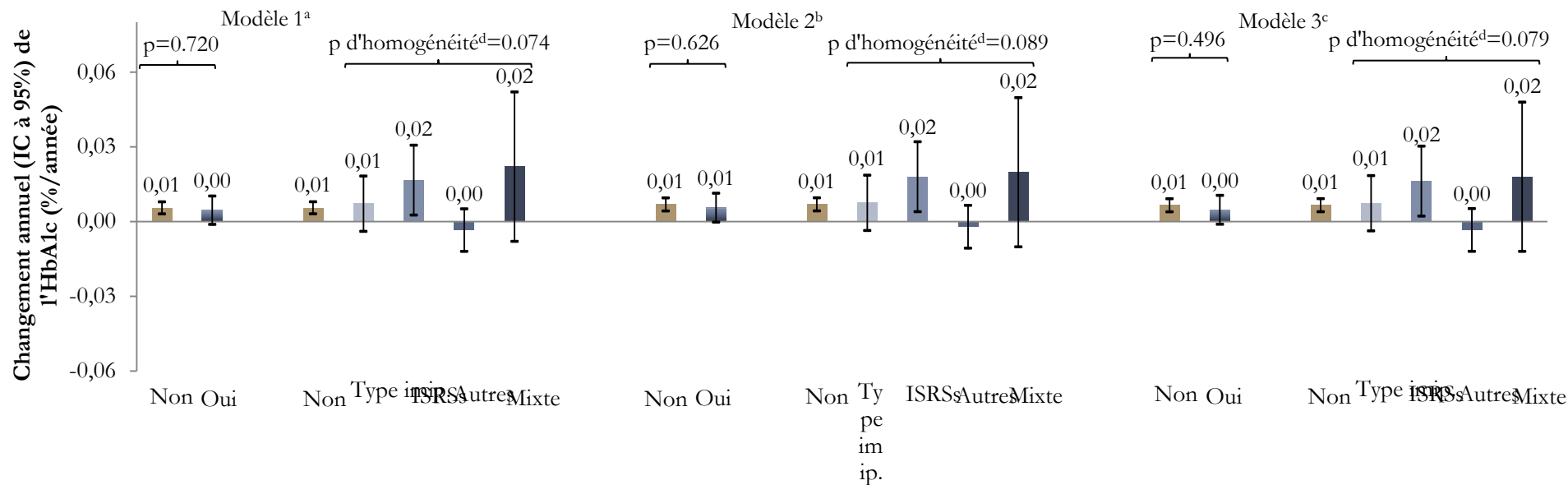


Figure 19. Changement de l'HbA1c (%/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4736 participants ( $N_{\text{Non}}=4655$ ,  $N_{\text{Oui}}=511$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4735 participants ( $N_{\text{Non}}=4655$ ,  $N_{\text{Type imp.}}=119$ ,  $N_{\text{ISRS}}=200$ ,  $N_{\text{Autres}}=274$ ,  $N_{\text{Mixte}}=15$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

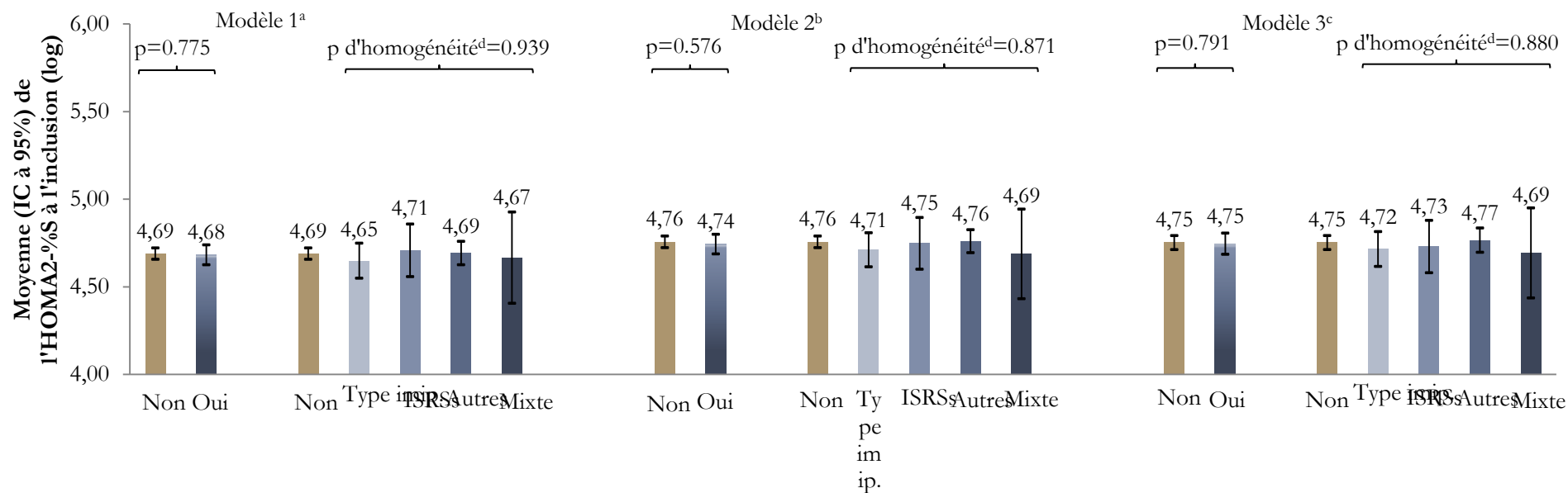
### 4.3.3. Utilisation d'antidépresseurs et HOMA2-%B et HOMA2-%S

Les analyses où l'utilisation d'antidépresseurs a été utilisée en deux catégories portaient sur 4631 participants, dont 4540 non-utilisateurs et 479 utilisateurs (ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles pour lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée par type de médicaments étaient basées sur 4630 participants, dont 4540 non-utilisateurs, 116 utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine, 181 utilisateurs d'ISRSs, 252 utilisateurs d' « autres » antidépresseurs, et 14 utilisateurs « mixtes » (ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

Dans les analyses transversales ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (Figure 20, modèle 1 et Figure 22, modèle 1), il n'y avait pas de différence de moyenne d'HOMA2-%B (différence de moyenne = 0.00 ; IC à 95% : -0.03 – 0.03 ; p=0.931) et d'HOMA2-%S (différence de moyenne = -0.01 ; IC à 95% : -0.06 – 0.04 ; p=0.775) à l'inclusion entre les non-utilisateurs et utilisateurs d'antidépresseurs.

Dans les analyses longitudinales (Figure 21 et Figure 23), après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle1), les moyennes d'HOMA%-2B et d'HOMA%-2S ont diminué au cours du temps. Cette diminution était similaire chez les non-utilisateurs et utilisateurs d'antidépresseurs que ce soit pour le marqueur HOMA%-2B (différence de changement annuel = 0.00 ; IC à 95% : -0.01 – 0.00 ; p=0.907) ou pour le marqueur HOMA2-%S (différence de changement annuel = 0.00 ; IC à 95% : -0.01 – 0.01 ; p=0.660).

Les analyses par type d'antidépresseurs ont conduit à des résultats similaires. De même les résultats présentés dans cette partie restaient inchangés après ajustement supplémentaire sur les comportements de santé (modèle 2), les caractéristiques de l'état de santé et l'utilisation d'autres médicaments (modèle 3).



**Figure 20. Moyenne de l'HOMA2-%S (log) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs**

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4631 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Oui}}=479$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4630 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Type imip.}}=116$ ,  $N_{\text{ISRS}}=181$ ,  $N_{\text{Autres}}=252$ ,  $N_{\text{Mixte}}=14$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

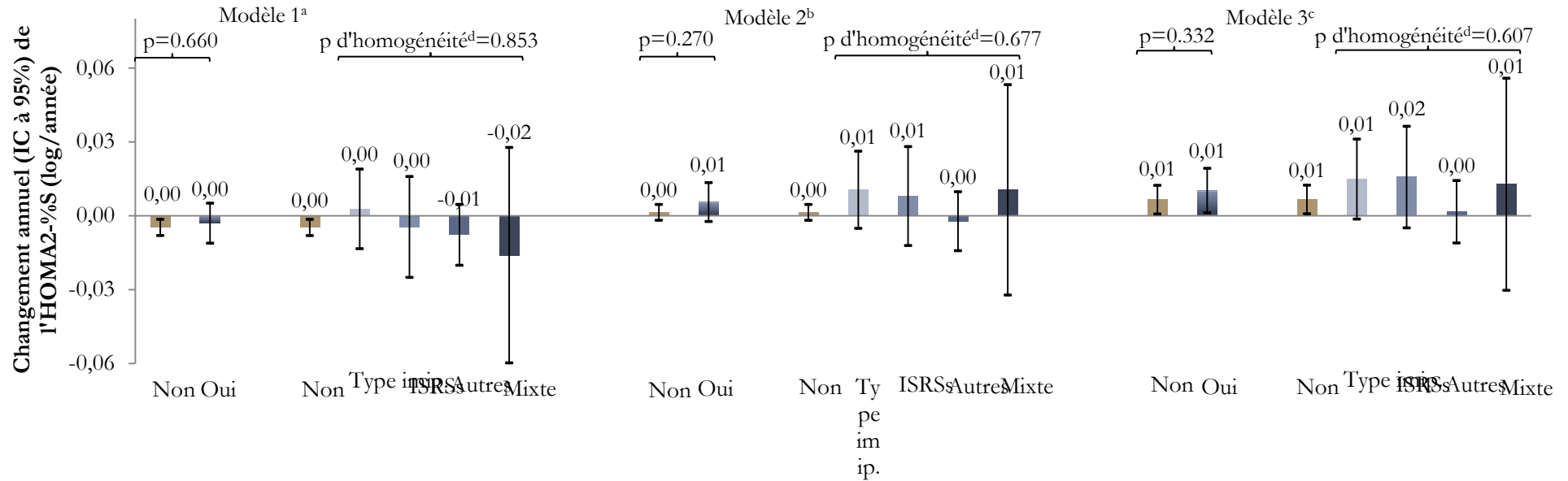


Figure 21. Changement de l'HOMA2-%S (log/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4631 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Oui}}=479$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4630 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Type imp.}}=116$ ,  $N_{\text{ISRSs}}=181$ ,  $N_{\text{Autres}}=252$ ,  $N_{\text{Mixte}}=14$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

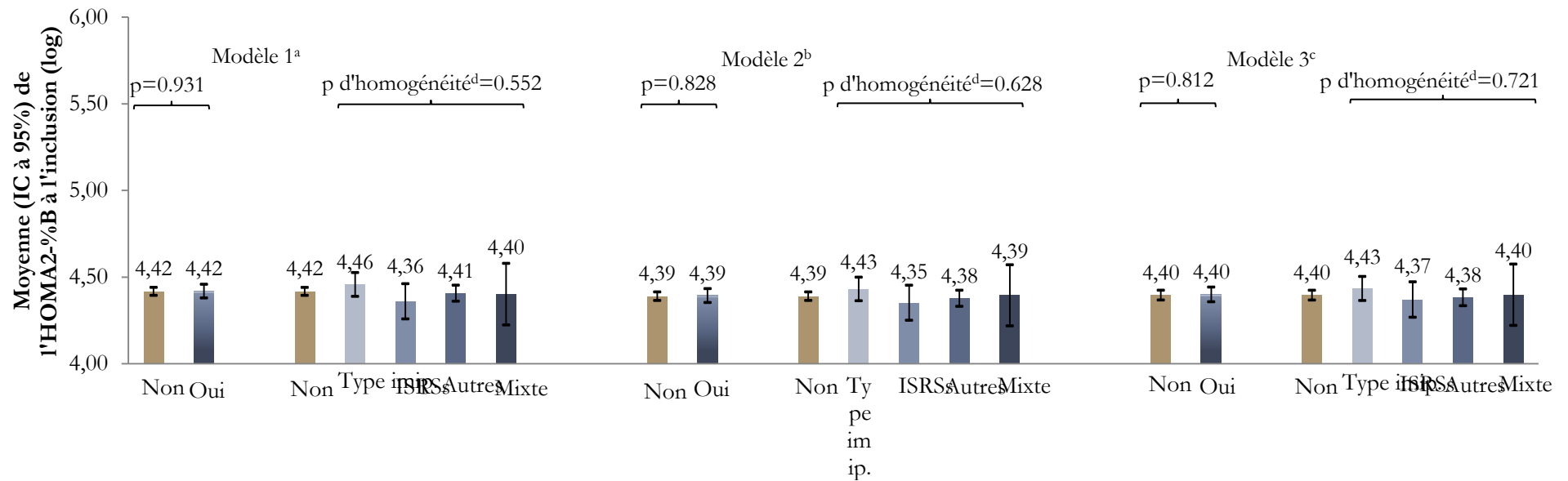
<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.





**Figure 22. Moyenne de l'HOMA2-%B (log) à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs**

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4631 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Oui}}=479$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4630 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Type imip.}}=116$ ,  $N_{\text{ISRS}}=181$ ,  $N_{\text{Autres}}=252$ ,  $N_{\text{Mixte}}=14$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémifiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

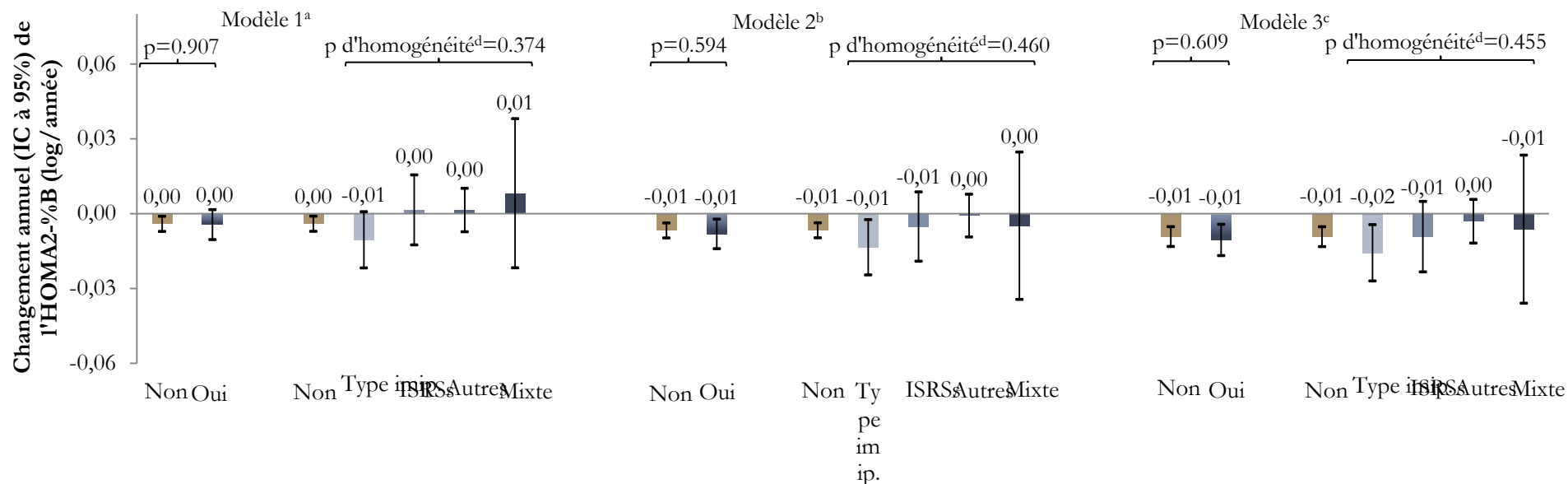


Figure 23. Changement de l'HOMA2-%B (log/année) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005) en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 4631 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Oui}}=479$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 4630 participants ( $N_{\text{Non}}=4540$ ,  $N_{\text{Type imp.}}=116$ ,  $N_{\text{ISRS}}=181$ ,  $N_{\text{Autres}}=252$ ,  $N_{\text{Mixte}}=14$ ; ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

#### 4.3.4. Utilisation cumulée d'antidépresseurs et marqueurs du métabolisme glucidique

Les résultats considérant l'utilisation d'antidépresseurs comme mesure cumulée sur la période D0-D3 (Tableau 13 et Tableau 14) n'ont pas mis en évidence de différence de moyenne des marqueurs du métabolisme glucidique entre les utilisateurs d'antidépresseurs « seulement à D0 », ceux « seulement à D3 », ceux « à D0 et D3 » et les non-utilisateurs à l'inclusion. L'augmentation de la moyenne des différents marqueurs au cours du suivi était similaire dans les 4 groupes d'exposition.

Dans la même veine, les résultats considérant l'utilisation d'antidépresseurs comme mesure cumulée sur la période D0-D9 (Tableau 15 et Tableau 16) ont montré qu'il n'y avait pas de différence de moyenne des marqueurs du métabolisme glucidique entre les utilisateurs occasionnels d'antidépresseurs, les utilisateurs réguliers et les non-utilisateurs à l'inclusion. L'augmentation de la moyenne des différents marqueurs au cours du suivi était similaire dans les 3 groupes d'exposition.

Les résultats des analyses de sensibilité étaient similaires à ceux de l'analyse principale, que ce soit au niveau transversal ou longitudinal.

Tableau 13. Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0-D3 (2 mesures, 1994-1996 et 1997-1999) avec la glycémie à jeun (mmol/L) ou l'HbA1c (%) au cours des 6 années de suivi (3 mesures 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>		
	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>
<b>Variable d'intérêt: Glycémie à jeun (mmol/L); N=4233</b>									
Intercept <sup>e</sup>	5.25 [5.21 ; 5.29]	<0.001		5.18 [5.14 ; 5.23]	<0.001		5.17 [5.12 ; 5.21]	<0.001	
Temps (année)	0.02 [0.01 ; 0.02]	<0.001		0.01 [0.01 ; 0.02]	<0.001		0.01 [0.00 ; 0.01]	0.008	
Utilisation d'antidépresseurs									
Non (N=3958)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=91)	0.01 [-0.09 ; 0.11]	0.834	0.067	-0.01 [-0.11 ; 0.08]	0.763	0.163	-0.02 [-0.12 ; 0.08]	0.700	0.107
Seulement à D3 (N=110)	-0.05 [-0.14 ; 0.04]	0.281		-0.04 [-0.12 ; 0.05]	0.418		-0.05 [-0.14 ; 0.04]	0.305	
A D0 et D3 (N=74)	-0.14 [-0.25 ; -0.03]	0.014		-0.12 [-0.22 ; -0.01]	0.034		-0.13 [-0.24 ; -0.02]	0.021	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps									
Non (N=3958)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=91)	0.01 [-0.01 ; 0.03]	0.314	0.780	0.01 [-0.01 ; 0.03]	0.323	0.795	0.01 [-0.01 ; 0.03]	0.378	0.844
Seulement à D3 (N=110)	0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.951		0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.885		0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.841	
A D0 et D3 (N=74)	0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.787		0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.904		0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.934	
<b>Variable d'intérêt: HbA1c (%); N=4233</b>									
Intercept <sup>e</sup>	5.31 [5.28 ; 5.34]	<0.001		5.25 [5.22 ; 5.28]	<0.001		5.26 [5.22 ; 5.29]	<0.001	
Temps (année)	0.01 [0.01 ; 0.01]	<0.001		0.01 [0.01 ; 0.02]	<0.001		0.01 [0.01 ; 0.02]	<0.001	
Utilisation d'antidépresseurs									
Non (N=3958)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=90)	-0.04 [-0.11 ; 0.04]	0.332	0.578	-0.06 [-0.13 ; 0.01]	0.115	0.362	-0.06 [-0.14 ; 0.01]	0.082	0.362
Seulement à D3 (N=110)	0.03 [-0.04 ; 0.09]	0.395		0.03 [-0.04 ; 0.09]	0.466		0.01 [-0.06 ; 0.08]	0.751	
A D0 et D3 (N=75)	0.02 [-0.06 ; 0.10]	0.605		0.01 [-0.06 ; 0.09]	0.741		-0.01 [-0.09 ; 0.08]	0.868	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps									
Non (N=3958)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=90)	0.01 [0.00 ; 0.02]	0.259	0.569	0.01 [0.00 ; 0.02]	0.166	0.410	0.01 [0.00 ; 0.02]	0.124	0.225
Seulement à D3 (N=110)	0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.744		0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.745		0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.442	
A D0 et D3 (N=75)	0.01 [-0.01 ; 0.02]	0.399		0.01 [-0.01 ; 0.02]	0.327		0.01 [0.00 ; 0.02]	0.173	

IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

<sup>e</sup> L'intercept (Modèle 1) correspond à la moyenne de la variable d'intérêt pour un homme âgé entre 30-38 ans, marié/cohabitant, diplômé de l'enseignement supérieur et actif.

Tableau 14. Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0-D3 (2 mesures, 1994-1996 et 1997-1999) avec l'HOMA2-%B ou l' HOMA2-%S au cours des 6 années de suivi (3 mesures 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>		
	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>
<b>Variable d'intérêt: HOMA2-%B (log); N=4126</b>									
Intercept <sup>e</sup>	4.40 [4.38 ; 4.43]	<0.001		4.37 [4.35 ; 4.40]	<0.001		4.37 [4.34 ; 4.41]	<0.001	
Temps (année)	0.00 [-0.01 ; 0.00]	0.137		-0.01 [-0.01 ; 0.00]	0.003		-0.01 [-0.01 ; 0.00]	0.001	
Utilisation d'antidépresseurs									
Non (N=3859)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=86)	0.04 [-0.02 ; 0.11]	0.175	0.482	0.02 [-0.04 ; 0.08]	0.478	0.682	0.02 [-0.04 ; 0.08]	0.458	0.624
Seulement à D3 (N=110)	0.02 [-0.03 ; 0.08]	0.446		0.03 [-0.03 ; 0.08]	0.342		0.03 [-0.02 ; 0.08]	0.279	
A D0 et D3 (N=71)	0.01 [-0.06 ; 0.08]	0.720		0.01 [-0.05 ; 0.08]	0.688		0.01 [-0.05 ; 0.08]	0.670	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps									
Non (N=3859)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=86)	-0.01 [-0.02 ; 0.00]	0.285	0.712	-0.01 [-0.02 ; 0.00]	0.277	0.680	-0.01 [-0.02 ; 0.00]	0.248	0.599
Seulement à D3 (N=110)	0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.812		0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.882		0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.772	
A D0 et D3 (N=71)	0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.651		0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.563		0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.473	
<b>Variable d'intérêt: HOMA2-%S (log); N=4126</b>									
Intercept <sup>e</sup>	4.68 [4.65 ; 4.72]	<0.001		4.76 [4.73 ; 4.80]	<0.001		4.78 [4.73 ; 4.82]	<0.001	
Temps (année)	-0.01 [-0.01 ; 0.00]	<0.001		0.00 [0.00 ; 0.0]	0.276		0.00 [0.00 ; 0.00]	0.269	
Utilisation d'antidépresseurs									
Non (N=3859)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=86)	-0.05 [-0.15 ; 0.04]	0.251	0.423	-0.01 [-0.09 ; 0.08]	0.852	0.731	-0.01 [-0.09 ; 0.08]	0.874	0.668
Seulement à D3 (N=110)	0.00 [-0.08 ; 0.09]	0.915		-0.01 [-0.09 ; 0.06]	0.766		-0.01 [-0.09 ; 0.06]	0.732	
A D0 et D3 (N=71)	0.06 [-0.04 ; 0.17]	0.235		0.05 [-0.04 ; 0.15]	0.285		0.06 [-0.04 ; 0.15]	0.247	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps									
Non (N=3859)	référence			référence			référence		
Seulement à D0 (N=86)	0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.891	0.998	0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.918	0.997	0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.801	0.978
Seulement à D3 (N=110)	0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.943		0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.894		0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.893	
A D0 et D3 (N=71)	0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.910		0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.882		0.00 [-0.02 ; 0.02]	0.728	

IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotique, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

<sup>e</sup> L'intercept (Modèle 1) correspond à la moyenne de la variable d'intérêt pour un homme âgé entre 30-38 ans, marié/cohabitant, diplômé de l'enseignement supérieur et actif.

Tableau 15. Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0, D3, D6 et D9 avec la glycémie à jeun (mmol/L) ou l'HbA1c (%) au cours des 9 années de suivi (4 mesures 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>		
	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	$\beta$ [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>
<b>Variable d'intérêt: Glycémie à jeun (mmol/L); N=4737</b>									
Intercept <sup>e</sup>	5.20 [5.16 ; 5.23]	<0.001		5.17 [5.13 ; 5.21]	<0.001		5.16 [5.12 ; 5.20]	<0.001	
Temps (année)	0.02 [0.01 ; 0.02]	<0.001		0.01 [0.01 ; 0.01]	<0.001		0.01 [0.00 ; 0.01]	<0.001	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs									
Non-utilisateurs (N=4201)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=496)	-0.01 [-0.05 ; 0.03]	0.675	0.186	0.00 [-0.04 ; 0.04]	0.898	0.375	-0.01 [-0.05 ; 0.04]	0.767	0.287
Utilisateurs réguliers (N=40)	-0.13 [-0.27 ; 0.01]	0.072		-0.10 [-0.23 ; 0.04]	0.162		-0.11 [-0.25 ; 0.03]	0.117	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs x Temps									
Non-utilisateurs (N=4201)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=496)	0.00 [-0.01 ; 0.00]	0.399	0.664	0.00 [-0.01 ; 0.00]	0.211	0.446	0.00 [-0.01 ; 0.00]	0.156	0.355
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.766		0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.788		0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.762	
<b>Variable d'intérêt: HbA1c (%); N=4736</b>									
Intercept <sup>e</sup>	5.31 [5.28 ; 5.33]	<0.001		5.25 [5.22 ; 5.28]	<0.001		5.26 [5.23 ; 5.29]	<0.001	
Temps (année)	0.01 [0.00 ; 0.01]	<0.001		0.01 [0.00 ; 0.01]	<0.001		0.01 [0.00 ; 0.01]	<0.001	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs									
Non-utilisateurs (N=4200)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=496)	0.01 [-0.03 ; 0.04]	0.707	0.834	0.00 [-0.03 ; 0.03]	0.979	0.911	-0.01 [-0.04 ; 0.03]	0.736	0.699
Utilisateurs réguliers (N=40)	-0.02 [-0.13 ; 0.08]	0.649		-0.02 [-0.13 ; 0.08]	0.667		-0.04 [-0.15 ; 0.06]	0.425	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs x Temps									
Non-utilisateurs (N=4200)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=496)	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.911	0.158	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.993	0.209	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.810	0.177
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.01 [0.00 ; 0.02]	0.055		0.01 [0.00 ; 0.02]	0.077		0.01 [0.00 ; 0.02]	0.063	

IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

<sup>e</sup> L'intercept (Modèle 1) correspond à la moyenne de la variable d'intérêt pour un homme âgé entre 30-38 ans, marié/cohabitant, diplômé de l'enseignement supérieur et actif.

Tableau 16. Association de l'utilisation cumulée d'antidépresseurs à D0, D3, D6 et D9 avec l' HOMA2-%B ou l' HOMA2-%S au cours des 9 années de suivi (4 mesures 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 and 2003-2005)

	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>			Modèle 3 <sup>c</sup>		
	β [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	β [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>	β [IC à 95%]	p-value	p <sup>d</sup>
<b>Variable d'intérêt: HOMA2-%B (log); N=4631</b>									
Intercept <sup>e</sup>	4.42 [4.39 ; 4.44]	<0.001		4.39 [4.37 ; 4.41]	<0.001		4.40 [4.37 ; 4.42]	<0.001	
Temps (année)	-0.00 [-0.01 ; -0.00]	0.007		-0.01 [-0.01 ; 0.00]	<0.001		-0.01 [-0.01 ; 0.00]	<0.001	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs									
Non-utilisateurs (N=4102)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=489)	0.00 [-0.03 ; 0.03]	0.899	0.658	0.01 [-0.02 ; 0.03]	0.619	0.424	0.01 [-0.02 ; 0.03]	0.562	0.380
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.04 [-0.05 ; 0.13]	0.362		0.05 [-0.03 ; 0.14]	0.218		0.06 [-0.03 ; 0.14]	0.193	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs x Temps									
Non-utilisateurs (N=4102)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=489)	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.394	0.676	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.808	0.943	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.716	0.900
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.787		0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.819		0.00 [-0.01 ; 0.01]	0.795	
<b>Variable d'intérêt: HOMA2-%S (log); N=4631</b>									
Intercept <sup>e</sup>	4.69 [4.66 ; 4.72]	<0.001		4.76 [4.72 ; 4.79]	<0.001		4.75 [4.72 ; 4.80]	<0.001	
Temps (année)	0.00 [-0.01 ; 0.00]	0.006		0.00 [0.00 ; 0.00]	0.404		0.00 [0.00 ; 0.01]	0.018	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs									
Non-utilisateurs (N=4102)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=489)	0.00 [-0.04 ; 0.04]	0.998	0.941	-0.01 [-0.05 ; 0.02]	0.561	0.831	-0.01 [-0.04 ; 0.03]	0.670	0.913
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.02 [-0.11 ; 0.16]	0.727		-0.01 [-0.13 ; 0.11]	0.838		0.00 [-0.12 ; 0.12]	0.973	
Utilisation cumulée d'antidépresseurs x Temps									
Non-utilisateurs (N=4102)	référence			référence			référence		
Utilisateurs occasionnels (N=489)	0.00 [0.00 ; 0.00]	0.964	0.845	0.00 [0.00 ; 0.01]	0.464	0.754	0.00 [0.00 ; 0.01]	0.523	0.809
Utilisateurs réguliers (N=40)	0.00 [-0.02 ; 0.01]	0.563		0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.844		0.00 [-0.01 ; 0.02]	0.873	

IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: modèle ajusté sur le sexe, les groupes d'âges, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Modèle 3: modèle 2 ajusté sur l'état de santé perçu, les événements stressant de vie, les antécédents familiaux de diabète, l'hypertension, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>d</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

<sup>e</sup> L'intercept (Modèle 1) correspond à la moyenne de la variable d'intérêt pour un homme âgé entre 30-38 ans, marié/cohabitant, diplômé de l'enseignement supérieur et actif.

## 4.4. Discussion

### 4.4.1. Synthèse des résultats

Cette étude, menée sur une population de plus de 4 700 hommes et femmes non diabétiques participant à la cohorte D.E.S.I.R., a cherché à examiner l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les changements de quatre marqueurs du métabolisme glucidique (la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à l'insuline) au cours d'un suivi de 9 années. Après ajustement sur un large éventail de variables de confusion potentielles, aucune différence de glycémie à jeun, d'HbA1c, d'HOMA2-%B et d'HOMA2-%S à l'inclusion entre les utilisateurs et non-utilisateurs d'antidépresseurs n'a été mise en évidence. Les moyennes de ces quatre marqueurs évoluaient au cours du temps, mais ces changements étaient similaires chez les utilisateurs et non-utilisateurs d'antidépresseurs. Ces résultats ont été confirmés lorsque le type de médicament et l'utilisation cumulée d'antidépresseurs ont été pris en compte dans les analyses de sensibilité.

### 4.4.2. Résultats dans le contexte de la littérature

Cette étude constitue l'une des premières grandes études observationnelles longitudinales permettant d'examiner la plausibilité biologique de la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II en étudiant l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les changements de quatre marqueurs du dérèglement glucidique sur une longue période de temps. Les résultats d'études antérieures sont contradictoires et les résultats de la présente étude ne sont pas en accord avec une partie d'entre eux.<sup>125-127</sup> Khoza et Barner ont décrit, dans une série de cas publiés, les caractéristiques démographiques et cliniques des cas de dérèglement du métabolisme glucidique survenus à la suite de l'initiation d'un traitement par antidépresseurs. Sur les 17 rapports de cas examinés, 9 souffraient d'hyperglycémie (suivant un traitement par clomipramine, fluvoxamine, imipramine, miansérine, mirtazapine, paroxétine et sertraline) et 8 d'hypoglycémie (suivant un traitement par doxépine, fluoxétine, imipramine, néfazodone, nortriptyline, maprotiline et sertraline).<sup>125</sup> Une méta-analyse, regroupant cinq essais randomisés contrôlés contre placebo, a montré que la thérapie par fluoxétine, chez des adultes obèses atteints de diabète de type II et non atteints de dépression, conduisait à une diminution du niveau de glycémie à jeun et de l'HbA1c contrairement à la thérapie par placebo.<sup>126</sup> Dans le cadre d'une revue Cochrane s'intéressant aux interventions psychologiques et pharmacologiques comme traitement de la dépression chez les patients vivant avec un diabète de type II, une méta-analyse de cinq essais randomisés a mis en évidence un effet bénéfique des ISRSs sur le contrôle glycémique (HbA1c) par rapport au placebo.<sup>127</sup> Les résultats de cette étude sont cohérents avec



ceux d'études précédemment publiées ayant examiné l'association d'antidépresseurs (sans tenir compte des différentes classes pharmacologiques)<sup>113,128,129</sup> ou d'antidépresseurs spécifiques<sup>130</sup> avec la glycémie à jeun et/ou l'HbA1c. Une étude transversale de 4428 adultes n'a trouvé aucune association entre la glycémie à jeun et l'utilisation d'antidépresseurs.<sup>128</sup> Une autre grande étude transversale a montré que l'utilisation d'antidépresseurs n'était pas associée à une augmentation des niveaux de glycémie à jeun et d'HbA1c.<sup>129</sup> Par ailleurs, des modèles animaux ont indiqué que l'imipramine et le clonazépam n'influençaient pas les niveaux de glycémie à jeun.<sup>130</sup> Enfin, une étude longitudinale n'a révélé aucun effet de l'utilisation d'antidépresseurs sur les trajectoires de glycémie à jeun au cours d'un suivi de 18 années ; l'utilisation continue d'antidépresseurs n'était pas associée à une augmentation plus importante de la glycémie à jeun au cours du temps.<sup>113</sup> Comparée à cette étude, la présente a pu examiner quatre marqueurs du métabolisme glucidique et a pu prendre en compte les différents types d'antidépresseurs ainsi que les changements d'utilisation d'antidépresseurs au cours du temps.

#### 4.4.3. Interprétation des résultats

Cette étude n'a pas mis en évidence une association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et les changements de glycémie à jeun, d'HbA1c, d'HOMA2-%B ou d'HOMA2-%S, ce qui a tendance à supporter l'hypothèse selon laquelle l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II rapportée initialement<sup>75,77,110,119,120</sup> ne serait pas causale. De plus, ces résultats renforcent ceux observés dans la première étude de cette thèse présentée dans le chapitre 3. Tout simplement, cette association pourrait être due à un biais de détection. En effet, étant donné que les personnes qui prennent des antidépresseurs sont susceptibles d'avoir un plus grand nombre de contacts avec des professionnels de santé, elles ont par conséquent une plus grande probabilité d'être diagnostiquées pour d'autres maladies et en particulier pour des maladies asymptomatiques telles que le diabète de type II.<sup>113,114,131</sup>

L'utilisation de médicaments antidépresseurs n'était pas associée avec la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'HOMA2-%B ou l'HOMA2-%S que ce soit avant ou après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (comme les comportements de santé, les caractéristiques liées à l'état de santé et l'utilisation d'autres médicaments). Par conséquent, l'absence d'une association n'est pas due à un artefact résultant d'un effet de suppression ou d'inflation des facteurs confondants.

#### 4.4.4. Forces et limites de l'étude

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière de plusieurs limites. Tout d'abord, l'utilisation d'antidépresseurs a été auto-déclarée et un biais de mémoire ne peut pas être exclu, bien que les déclarations aient été vérifiées par un médecin lors des examens cliniques. Des informations précises sur les doses n'ont pas été recueillies dans l'étude et les participants ont été interrogés uniquement sur les traitements d'une durée égale ou supérieure à un mois. Deuxièmement, en dépit d'un taux de réponses élevé aux différentes phases de l'étude, il y a eu des perdus de vue au cours du suivi. Ceci est inévitable dans les études prospectives menées sur le long terme et les différences entre les participants inclus dans les analyses et ceux de la population initiale de l'étude étaient généralement faibles. Troisièmement, nous n'avons pas été en mesure de distinguer l'influence de l'utilisation d'antidépresseurs de celle de la dépression clinique ou majeure qui n'a pas été mesurée. En effet, la dépression est associée au risque de diabète de type II et à un mauvais contrôle glycémique. Les antidépresseurs étant indiqués dans le traitement de la dépression majeure, de manière logique les patients souffrant de cette maladie étaient plus susceptibles d'utiliser des médicaments antidépresseurs. Ainsi, toute association observée entre l'utilisation d'antidépresseurs et un niveau de glycémie élevé aurait pu être partiellement dû à la dépression sous-jacente. Par conséquent, une bonne estimation de la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le niveau de glycémie aurait nécessité un ajustement sur la dépression, ce qui aurait eu pour conséquence de réduire l'ampleur des estimations. Cependant, dans cette analyse, aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs et un dérèglement du métabolisme glucidique n'a été trouvée, il est donc peu probable qu'une potentielle prise en compte de la dépression ait modifié cette association. Pour finir, la cohorte étant composée de volontaires, il est possible que les résultats ne soient pas transposables à la population générale.

Malgré ces limites, cette étude représente une contribution unique pour cette ligne de recherche puisqu'il s'agit de l'une des plus vastes études longitudinales sur cette problématique, dans laquelle l'utilisation d'antidépresseurs était relativement élevée, ce qui a permis d'examiner l'association de l'utilisation d'antidépresseurs avec la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'HOMA2-%B et l'HOMA2-%S qui sont des mesures objectives de prédisposition au diabète et pré-diabète. L'étude D.E.S.I.R. ayant été initialement mise en place pour étudier le syndrome d'insulino-résistance, elle comporte des mesures biologiques et cliniques précises. De plus, l'étude est composée d'un grand nombre de participants, issus de la population générale, non-sélectionnés pour des caractéristiques spécifiques et suivis sur une longue période. Enfin, il a été possible de prendre en compte dans la présente étude un large éventail de facteurs de confusion potentiels.

#### 4.4.5. Conclusion

Aucune association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et les changements de marqueurs physio-biologiques qui caractérisent le diabète, que sont la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'HOMA2-%B et l'HOMA2-%S n'a été mise en évidence dans cette étude. Ces résultats suggèrent que l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II, rapportée par les études antérieures, ne serait pas causale. Un biais de détection ou un biais de constatation (biais de Berkson) pourrait expliquer en grande partie cette association. Cependant, une seule voie mécanistique a été explorée dans le cadre de ce travail et d'autres mécanismes pourraient expliquer l'association entre les antidépresseurs et le diabète. C'est l'objet de l'étude présentée dans le chapitre suivant qui concerne le syndrome métabolique qui est un facteur de risque important de diabète et de maladies cardiovasculaires.

# CHAPITRE 5

## ANTIDEPRESSEURS ET SYNDROME METABOLIQUE



## 5.1. Introduction

Le syndrome métabolique se caractérise par la présence d'une combinaison de plusieurs anomalies métaboliques : une obésité abdominale, un niveau de lipoprotéines de haute densité transportant le cholestérol bas (cholestérol HDL), un niveau de triglycérides élevé, une pression artérielle élevée et un niveau de glycémie à jeun élevé<sup>132,133</sup>. Les résultats de la littérature ont démontré que cette entité est un facteur de risque de survenue d'un diabète de type II et de maladies cardiovasculaires<sup>132,134,135</sup>. Bien que la prévalence du syndrome métabolique varie en fonction des critères utilisés pour le définir, il existe des preuves convaincantes indiquant que sa prévalence reste élevée et augmente au cours du temps dans de nombreuses sociétés occidentales, quelle que soit la définition utilisée. Une étude récente, basée sur les données de onze cohortes européennes et une cohorte américaine, a estimé la prévalence du syndrome métabolique à 24.3% chez les personnes âgées de 20 à 80 ans<sup>136</sup>. Selon les données de l'enquête nationale NHANES représentative de la population générale adulte (20 ans et plus) américaine, la prévalence du syndrome métabolique est passée de 32.9% à 34.7% entre 2003-2004 et 2011-2012<sup>137</sup>. Les données de cette enquête ont été recueillies lors d'un entretien en face à face et d'un examen clinique. D'après les données 2007-2010 de cette même enquête, il a été estimé que plus de 47 millions d'Américains présentaient un syndrome métabolique<sup>138</sup>. Compte tenu de ces chiffres, il est essentiel d'identifier les facteurs pouvant augmenter ou réduire le risque de survenue d'un syndrome métabolique.

L'utilisation des médicaments antidépresseurs a été suspectée d'augmenter le risque de survenue d'un syndrome métabolique<sup>139</sup>. Dans le contexte d'une prescription croissante des antidépresseurs dans les pays industrialisés<sup>30,140</sup> combinée avec des preuves suggérant que l'utilisation d'antidépresseurs pourrait entraîner un gain de poids et augmenter la probabilité de devenir obèse (étude basée sur les données électroniques de santé de 22 610 patients de la Nouvelle Angleterre ayant reçu une prescription d'antidépresseurs)<sup>141</sup>, l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique a besoin d'être clarifiée par de nouveaux travaux de recherche. Ces travaux permettront de savoir si le syndrome métabolique peut constituer une piste mécanistique plausible pour expliquer la relation entre la prise d'antidépresseurs et les maladies cardiométaboliques (le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires). Très peu d'études ont examiné cette relation et leurs résultats sont contradictoires<sup>128,142,143</sup>. Les résultats d'une étude réalisée à partir des données de l'étude NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety), sur 1 846 sujets, ont montré que la prévalence du syndrome métabolique était plus importante chez les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques que chez les non-utilisateurs d'antidépresseurs (RC=2.30, IC à 95% : 1.21-4.36) indépendamment

de la sévérité de la dépression<sup>142</sup>. Une seconde étude, basée sur les données de la PPP-Botnia Study, a également mis en évidence que l'utilisation d'antidépresseurs était associée à une probabilité plus importante d'avoir un syndrome métabolique (RC=1.52, IC à 95% : 1.07-2.15)<sup>128</sup>. Enfin, une étude longitudinale française, basée sur 624 patients déprimés nécessitant un traitement par antidépresseurs, âgés entre 18 et 65 ans, a indiqué une augmentation du risque de syndrome métabolique au cours du temps chez les patients déprimés traités par ISRSs ou par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline mais pas chez les patients déprimés traités avec d'autres classes d'antidépresseurs<sup>143</sup>. Dans cette étude, un biais de déplétion des sujets à risque n'a pu être totalement exclu. Cependant, l'impact de ce biais a été limité par la prise en compte de la durée des précédentes périodes d'utilisation d'antidépresseurs ainsi que de la présence ou non d'une période d'arrêt de ces médicaments avant l'inclusion. Il convient de noter que ces études étaient limitées par leur schéma transversal<sup>128,142</sup>, l'accent mis sur l'utilisation des antidépresseurs sans tenir compte des différents types de médicaments<sup>128</sup>, leur suivi restreint (6 mois)<sup>143</sup> ou leur restriction aux participants ayant des troubles de santé mentale<sup>143</sup>, alors que les antidépresseurs sont désormais disponibles pour un large éventail de problèmes de santé (céphalée, lombalgie, douleurs neuropathiques, aide au sevrage tabagique...)<sup>28</sup>.

Le troisième objectif spécifique de cette thèse a donc été d'étudier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique à partir des données répétées sur neuf années de suivi de la cohorte française D.E.S.I.R. Ces données ont permis de prendre en compte les types de médicaments et de considérer deux définitions du syndrome métabolique.

## **5.2. Méthodes**

### **5.2.1. Récapitulatif de la population et des données utilisées**

Pour répondre à cet objectif, les données de la cohorte D.E.S.I.R. ont été utilisées.

La principale variable d'intérêt était le syndrome métabolique (non versus oui) et a été mesurée aux quatre phases, 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005. Dans ce travail, deux définitions du syndrome métabolique ont été utilisées. Premièrement, la définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)<sup>97</sup>, qui considère qu'un individu est atteint d'un syndrome métabolique s'il possède trois ou plus des critères suivants : 1) une obésité abdominale, c'est-à-dire un tour de taille supérieur à 102cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ; 2) un niveau de cholestérol HDL faible, inférieur à 1.03 mmol/L chez les hommes et 1.29 mmol/L chez les femmes ; 3) un niveau de triglycérides élevé,

supérieur ou égal à 1.70 mmol/L ; 4) une pression artérielle élevée, correspondant à une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg ou à une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ; 5) un niveau de glycémie à jeun élevé, supérieur ou égal à 6.1 mmol/L. Deuxièmement, la définition de l'AHA/NHLNBI<sup>98</sup>, qui considère qu'un individu est atteint d'un syndrome métabolique s'il possède trois ou plus des critères suivants : 1) une obésité abdominale, c'est-à-dire un tour de taille supérieur ou égal à 102cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes ; 2) un niveau de cholestérol HDL faible, inférieur à 1.03 mmol/L chez les hommes et 1.30 mmol/L chez les femmes ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant ; 3) un niveau de triglycérides élevé, supérieur ou égal à 1.70 mmol/L ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant; 4) une pression artérielle élevée, correspondant à une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg ou à une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ; 5) un niveau de glycémie à jeun élevé, supérieur ou égal à 5.6 mmol/L ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique. L'importante différence entre ces deux définitions est que la seconde intègre, dans ses critères, les traitements hypolipémiants, antihypertenseurs et antidiabétiques.

La variable explicative, mesurée aux quatre suivis, était l'utilisation de médicaments antidépresseurs. Cette variable a été étudiée de manière dichotomique (non *versus* oui) mais également en tenant compte des classes pharmacologiques de ces médicaments (variable à cinq classes) : 1) les participants ne rapportant pas d'utilisation d'antidépresseurs ; 2) utilisation d'antidépresseurs de « type imipramine » seulement ; 3) utilisation de « ISRSs » seulement ; 4) utilisation d'antidépresseurs de classe « autres » ; 5) groupe « mixte » - utilisation d'une combinaison d'antidépresseurs -).

Les variables d'ajustement ont été choisies *a priori* sur la base de la revue de la littérature concernant les facteurs de risque et affections associés à l'utilisation de médicaments antidépresseurs et au syndrome métabolique. La sélection de variables a ensuite été affinée en fonction des résultats des analyses bi-variées. Les caractéristiques sociodémographiques ont été considérées dans cette étude uniquement à l'inclusion (D0) et incluaient le sexe, l'âge (en continu), le niveau d'éducation et le statut d'emploi. Les autres variables d'ajustement, listées ci-dessous, ont été mesurées de manière répétée au cours du suivi et ont été considérées comme variables dépendantes du temps :

- Les comportements de santé (la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC et la pratique d'activité physique)



- Les variables caractérisant l'état de santé (l'état de santé perçu, antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels d'angor et d'artérite des membres inférieurs)
- L'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémifiants, et utilisation de tranquillisants mineurs, neuroleptiques, hypnotiques et sédatifs)

## 5.2.2. Méthodes statistiques

### 5.2.2.1. Constitution de l'échantillon

Pour mener à bien cette étude, seuls les participants ayant des données complètes pour au moins une phase ont été inclus. Ceux avec données manquantes à D0, D3, D6 et D9 en ce qui concerne l'utilisation d'antidépresseurs (N=72) et sur d'autres co-variables (N=71) ont été exclus. Comme très peu de participants (N=47) étaient en insuffisance pondérale (IMC<18.5 kg/m<sup>2</sup>), il a d'abord été envisagé de les regrouper avec les individus de poids normal. Au vu des différences de caractéristiques entre ces deux groupes, il a finalement été décidé de retirer les individus d'IMC inférieur à 18.5 kg/m<sup>2</sup> des analyses. Enfin, les participants ayant des données manquantes pour le syndrome métabolique (NCEP-APT III et AHA/NHLBI) ont également été exclus (N=8). L'échantillon disponible, pour les analyses prenant en compte l'utilisation d'antidépresseurs de manière dichotomique, était de 5014 participants (N<sub>D0</sub>=4845, N<sub>D3</sub>=4179, N<sub>D6</sub>=3849, N<sub>D9</sub>=3750). Le **Tableau 17** résume la distribution des facteurs de confusion potentiels, l'utilisation des antidépresseurs et la prévalence du syndrome métabolique à chaque vague de recueil de données. Comparés aux participants inclus dans les analyses, ceux exclus étaient plus souvent des femmes, des plus jeunes mais il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le niveau d'éducation et le statut d'emploi.

### 5.2.2.2. Analyses statistiques principales

Les caractéristiques des participants à l'inclusion en 1994-1996 en fonction de l'utilisation de médicaments antidépresseurs sur la totalité de la période du suivi (D0 à D9) ont été présentées sous forme d'effectif (pourcentage) dans le cas des variables qualitatives ou de moyenne (écart-type) pour ce qui concerne les variables quantitatives. Les différences entre groupes ont été comparées par le test du chi<sup>2</sup> ou par analyse de variance.

Afin d'étudier les associations de l'utilisation d'antidépresseurs (modélisée comme variable dépendante du temps, basée sur quatre mesures : D0, D3, D6 et D9) avec deux définitions du syndrome métabolique (NCEP-ATP III et AHA/NHLBI, basées sur 4 mesures : D0, D3, D6 et D9), des modèles logistiques d'équation d'estimation généralisée (GEE)<sup>144</sup> ont été utilisés. Cette méthode a permis d'utiliser toutes les données disponibles au cours du suivi et de prendre en compte la non-indépendance des observations répétées d'un même sujet. La fonction 'Logit' a été choisie dans les analyses GEE. Dans un premier modèle (modèle 1), les rapports de cotes (RCs) ont été ajustés sur les caractéristiques sociodémographiques qui incluaient le sexe, l'âge, le niveau d'éducation et le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps (considérées comme pertinentes pour un  $p \leq 0.1$ ). Dans un second modèle (modèle 2), le modèle 1 a également été ajusté sur les comportements de santé (consommation d'alcool, statut tabagique, IMC, pratique d'activité physique), les variables caractérisant l'état de santé (l'état de santé perçu, antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels d'angor et d'artérite des membres inférieurs), l'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs (utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémiants, et utilisation de tranquillisants mineurs, neuroleptiques, hypnotiques et sédatifs) et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Pour les analyses portant sur le syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI, dans le modèle 2, les RCs n'ont pas été ajustés sur l'utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs ou hypoglycémiants puisque ces variables font partie des critères de définition du syndrome métabolique. Dans les modèles, ces mesures ont été utilisées comme co-variables dépendantes du temps, à l'exception des variables sociodémographiques uniquement considérées à l'inclusion.

Le terme d'interaction entre le sexe, le temps et l'utilisation d'antidépresseurs n'était pas statistiquement significatif ce qui a conduit, en premier lieu, à combiner les hommes et les femmes dans les analyses. Cependant, puisque le risque de syndrome métabolique pourrait être différent chez les hommes et les femmes<sup>136,137</sup> et étant donné que les femmes semblent plus souvent utiliser des antidépresseurs que les hommes<sup>27,145</sup>, les analyses principales ont également été stratifiées sur le sexe.

### 5.2.2.3. Analyses de sensibilité

Dans le but de tester la fiabilité des résultats plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées.

Tout d'abord, des modèles GEE similaires à ceux de l'analyse principale ont été utilisés pour examiner les associations de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique et à cinq classes) avec chacun des cinq composants du syndrome métabolique. Dans le modèle 1, les rapports de cotes (RCs) ont été ajustés sur les caractéristiques sociodémographiques et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Dans le modèle 2, le modèle 1 a également été ajusté sur les autres composants du syndrome métabolique, les comportements de santé, les variables caractérisant l'état de santé, l'utilisation de médicaments autres qu'antidépresseurs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

Par la suite, afin de vérifier que la présence du syndrome métabolique à l'inclusion n'a pas influencé les associations observées, les analyses ont été répétées en excluant les individus ayant un syndrome métabolique à l'inclusion.

Tableau 17. Distribution des facteurs de confusion potentiels, de l'utilisation d'antidépresseurs et du syndrome métabolique des participants à chaque examen de santé triennal

		D0 N=4845		D3 N=4179		D6 N=3849		D9 N=3750		p- value
Sexe										0.964
	Homme	2426	(50.1)	2106	(50.4)	1921	(49.9)	1870	(49.9)	
	Femme	2419	(49.9)	2073	(49.6)	1928	(50.1)	1880	(50.1)	
Age à l'inclusion (années)		47.0	(10.0)	50.3	(9.9)	53.4	(9.9)	56.3	(9.9)	<0.001
Niveau d'éducation										0.994
Diplôme de l'enseignement supérieur		1062	(21.9)	926	(22.2)	861	(22.4)	841	(22.4)	
	Diplôme du second cycle	1663	(34.3)	1442	(34.5)	1306	(33.9)	1288	(34.3)	
	Diplôme inférieur au second cycle	2120	(43.8)	1811	(43.3)	1682	(43.7)	1621	(43.2)	
Statut d'emploi										<0.001
	Actif	3493	(72.1)	2710	(64.8)	2234	(58.0)	1896	(50.6)	
	Non-actif	1352	(27.9)	1469	(35.2)	1615	(42.0)	1854	(49.4)	
Consommation d'alcool										<0.001
	Non	1190	(24.6)	898	(21.5)	839	(21.8)	858	(22.9)	
	Modérée	2367	(48.9)	2144	(51.3)	1990	(51.7)	2063	(55.0)	
	Elevée	1288	(26.6)	1137	(27.2)	1020	(26.5)	829	(22.1)	
Statut tabagique										<0.001
	Non-fumeur	2488	(51.4)	2228	(53.3)	2145	(55.7)	2079	(55.4)	
	Ex-fumeur	1304	(26.9)	1192	(28.5)	1129	(29.3)	1255	(33.5)	
	Fumeur	1053	(21.7)	759	(18.2)	575	(14.9)	416	(11.1)	
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )										<0.001
	18.50 - 24.99	2774	(57.3)	2167	(51.9)	1879	(48.8)	1711	(45.6)	
	25.00 - 29.99	1615	(33.3)	1557	(37.3)	1476	(38.3)	1497	(39.9)	
	≥30.00	456	(9.4)	455	(10.9)	494	(12.8)	542	(14.5)	
Activité physique										<0.001
	Intense	994	(20.5)	940	(22.5)	840	(21.8)	922	(24.6)	
	Modérée	2569	(53.0)	2085	(49.9)	1950	(50.7)	1781	(47.5)	
	Aucune/faible	1282	(26.5)	1154	(27.6)	1059	(27.5)	1047	(27.9)	
Etat de santé perçu										<0.001
	Sous-optimal	1202	(24.8)	676	(16.2)	571	(14.8)	599	(16.0)	
	Bon	3643	(75.2)	3503	(83.8)	3278	(85.2)	3151	(84.0)	
Antécédents familiaux de diabète										<0.001
	Non	3888	(80.2)	3301	(79.0)	2994	(77.8)	2858	(76.2)	
	Oui	957	(19.8)	878	(21.0)	855	(22.2)	892	(23.8)	
Antécédents personnels d'angor										0.014
	Non	4827	(99.6)	4158	(99.5)	3832	(99.6)	3722	(99.3)	
	Oui	18	(0.4)	21	(0.5)	17	(0.4)	28	(0.7)	
Antécédents personnels d'artérite										0.094
	Non	4827	(99.6)	4158	(99.5)	3832	(99.6)	3722	(99.3)	
	Oui	18	(0.4)	21	(0.5)	17	(0.4)	28	(0.7)	
Utilisation de tranquillisants mineurs										0.479
	Non	4465	(92.2)	3849	(92.1)	3517	(91.4)	3458	(92.2)	
	Oui	380	(7.8)	330	(7.9)	332	(8.6)	292	(7.8)	

Tableau 17. (suite et fin)

		D0 N=4845		D3 N=4179		D6 N=3849		D9 N=3750		p- value
Utilisation de neuroleptiques										0.637
	Non	4782	(98.7)	4137	(99.0)	3804	(98.8)	3706	(98.8)	
	Oui	63	(1.3)	42	(1.0)	45	(1.2)	44	(1.2)	
Utilisation d'hypnotiques										0.777
	Non	4723	(97.5)	4072	(97.4)	3745	(97.3)	3643	(97.1)	
	Oui	122	(2.5)	107	(2.6)	104	(2.7)	107	(2.9)	
Utilisation de sédatifs										0.180
	Non	4774	(98.5)	4124	(98.7)	3777	(98.1)	3698	(98.6)	
	Oui	71	(1.5)	55	(1.3)	72	(1.9)	52	(1.4)	
Utilisation de médicaments hypolipémiants										<0.001
	Non	4462	(92.1)	3646	(87.2)	3202	(83.2)	2959	(78.9)	
	Oui	383	(7.9)	533	(12.8)	647	(16.8)	791	(21.1)	
Utilisation de médicaments antihypertenseurs										<0.001
	Non	4302	(88.8)	3581	(85.7)	3148	(81.8)	2881	(76.8)	
	Oui	543	(11.2)	598	(14.3)	701	(18.2)	869	(23.2)	
Utilisation de médicaments hypoglycémisants										<0.001
	Non	4801	(99.1)	4114	(98.4)	3758	(97.6)	3631	(96.8)	
	Oui	44	(0.9)	65	(1.6)	91	(2.4)	119	(3.2)	
Utilisation d'antidépresseurs										<0.001
	Non	4655	(96.1)	3999	(95.7)	3619	(94.0)	3510	(93.6)	
	Oui	190	(3.9)	180	(4.3)	230	(6.0)	240	(6.4)	
Syndrome métabolique (NCEP-ATP III)										<0.001
	Non	4404	(90.9)	3711	(88.8)	3437	(89.3)	3271	(87.2)	
	Oui	441	(9.1)	468	(11.2)	412	(10.7)	479	(12.8)	
Syndrome métabolique (AHA/NHLBI)										<0.001
	Non	4050	(83.6)	3352	(80.2)	3004	(78.0)	2803	(74.7)	
	Oui	795	(16.4)	827	(19.8)	845	(22.0)	947	(25.3)	

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

### 5.3. Résultats

Les caractéristiques à l'inclusion des 4845 participants, avec données complètes pour les 19 co-variables à D0, sont présentées dans le **Tableau 18** en fonction de l'utilisation d'antidépresseurs entre D0 et D9. Un total de 533 (11.0%) personnes avaient déclaré utiliser des antidépresseurs au moins une fois au cours du suivi. Parmi elles, 356 (66.8%) avaient déclaré prendre des antidépresseurs à une phase, 84 (15.7%) à deux phases, 51 (9.6%) à trois phases et 42 (7.6%) au cours de l'ensemble du suivi.

Les analyses, pour lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été traitée comme une variable dichotomique, étaient basées sur 5014 participants (2496 hommes et 2518 femmes), dont 4924 non-utilisateurs et 531 utilisateurs (ces catégories sont mutuellement non-exclusives, puisqu'un individu pouvait être utilisateur à une certaine phase et non-utilisateur à une autre phase). Celles où l'utilisation d'antidépresseurs a été considérée comme variable en cinq catégories, portaient seulement sur 5013 participants en raison de l'exclusion des observations sur l'utilisation d'IMAO, étant donné le petit nombre d'utilisateurs pour cette catégorie d'antidépresseurs (12 observations). Parmi ces 5013 sujets, 4924 étaient non-utilisateurs, 129 utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine, 209 utilisateurs d'ISRSs, 284 utilisateurs de la classe « autres » et 15 utilisateurs « mixtes » (ces catégories sont mutuellement non-exclusives).

Tableau 18. Caractéristiques des participants† à l'inclusion (D0 : 1994-1996) en fonction de l'utilisation des antidépresseurs sur la période de suivi (D0-D9 : 1994-2005)

Variables	Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				p-value	
		Jamais N=4312		Au moins une fois N=533		
Sexe					<0.001	
	Homme	2267	(52.6)	159	(29.8)	
	Femme	2045	(47.4)	374	(70.2)	
Age (years)		46.8	(10.1)	48.2	(8.9)	0.003
Niveau d'éducation						0.017
	Diplôme de l'enseignement supérieur	963	(22.3)	99	(18.6)	
	Diplôme du second cycle	1492	(34.6)	171	(32.1)	
	Diplôme inférieur au second cycle	1857	(43.1)	263	(49.3)	
Statut d'emploi						0.004
	Actif	3137	(72.8)	356	(66.8)	
	Non-actif	1175	(27.2)	177	(33.2)	
Consommation d'alcool						<0.001
	Non	1010	(23.4)	180	(33.8)	
	Modérée	2156	(50.0)	211	(39.6)	
	Elevée	1146	(26.6)	142	(26.6)	
Statut tabagique						<0.001
	Non-fumeur	2188	(50.7)	300	(56.3)	
	Ex-fumeur	1201	(27.9)	103	(19.3)	
	Fumeur	923	(21.4)	130	(24.4)	
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )						0.034
	18.50 - 24.99	2447	(56.7)	327	(61.4)	
	25.00 - 29.99	1464	(34.0)	151	(28.3)	
	≥30.00	401	(9.3)	55	(10.3)	
Activité physique						0.837
	Intense	880	(20.4)	114	(21.4)	
	Modérée	2292	(53.2)	277	(52.0)	
	Aucune/faible	1140	(26.4)	142	(26.6)	
Etat de santé perçu						<0.001
	Sous-optimal	980	(22.7)	222	(41.7)	
	Bon	3332	(77.3)	311	(58.3)	
Antécédents familiaux de diabète						0.974
	Non	3460	(80.2)	428	(80.3)	
	Oui	852	(19.8)	105	(19.7)	
Antécédents personnels d'angor						0.798
	Non	4275	(99.1)	529	(99.2)	
	Oui	37	(0.9)	4	(0.8)	
Antécédents personnels d'artérite						0.459
	Non	4295	(99.6)	532	(99.8)	
	Oui	17	(0.4)	1	(0.2)	
Utilisation de tranquillisants mineurs						<0.001
	Non	4091	(94.9)	374	(70.2)	
	Oui	221	(5.1)	159	(29.8)	
Utilisation de neuroleptiques						<0.001
	Non	4286	(99.4)	496	(93.1)	
	Oui	26	(0.6)	37	(6.9)	
Utilisation d'hypnotiques						<0.001
	Non	4233	(98.2)	490	(91.9)	
	Oui	79	(1.8)	43	(8.1)	

Tableau 18. (suite et fin)

Variables	Utilisation d'antidépresseurs sur la période de suivi				p-value
		Jamais N=4312		Au moins une fois N=533	
Utilisation de sédatifs					<0.001
	Non	4265 (98.9)		509 (95.5)	
	Oui	47 (1.1)		24 (4.5)	
Utilisation de médicaments hypolipémiants					0.511
	Non	3975 (92.2)		487 (91.4)	
	Oui	337 (7.8)		46 (8.6)	
Utilisation de médicaments antihypertenseurs					0.074
	Non	3841 (89.1)		461 (86.5)	
	Oui	471 (10.9)		72 (13.5)	
Utilisation de médicaments hypoglycémisants					0.373
	Non	4271 (99.0)		530 (99.4)	
	Oui	41 (1.0)		3 (0.6)	
Syndrome métabolique (NCEP-ATP III)					0.809
	Non	3918 (90.9)		486 (91.2)	
	Oui	394 (9.1)		47 (8.8)	
Syndrome métabolique (AHA/NHLBI)					0.668
	Non	3601 (83.5)		449 (84.2)	
	Oui	711 (16.5)		84 (15.8)	

Les variables catégorielles sont représentées par leurs effectifs (pourcentage), celles continues par leurs moyennes (écart-type).

†Participants avec données complètes à l'inclusion (N=4845).



### 5.3.1. Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique défini par le NCEP-ATP III

Le **Tableau 19** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs avec le syndrome métabolique défini par le NCEP-ATP II au cours de 9 années de suivi.

Dans l'analyse ajustée sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), la probabilité d'avoir un syndrome métabolique augmente au cours du temps (RC=1.04, IC à 95% : 1.02-1.06) dans le groupe de référence (non-utilisateurs d'antidépresseurs). Après ajustement sur la totalité des co-variables (modèle 2), cette évolution n'était plus significative.

Au début du suivi en 1994, les utilisateurs d'antidépresseurs (RC=0.75, IC à 95% : 0.48-1.19) avaient une probabilité similaire de syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs (modèle 2). Cependant, au cours du suivi, les utilisateurs d'antidépresseurs (RC=1.09, IC à 95% : 1.02-1.16) présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs. Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, l'association était plus forte avec les utilisateurs d'ISRSs (RC=1.23, IC à 95% : 1.02-1.49) qui présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs.

Dans les analyses stratifiées selon le sexe, ces associations étaient manifestes uniquement chez les hommes. Dans le modèle totalement ajusté (modèle 2), les utilisateurs d'antidépresseurs avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi (RC=1.12, IC à 95%=1.00-1.26). Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, les hommes utilisant des antidépresseurs de type imipramine avaient une probabilité moindre de syndrome métabolique à l'inclusion (RC=0.10, IC à 95% : 0.03-0.36) comparés aux hommes n'utilisant pas d'antidépresseurs, alors que ceux utilisant une combinaison d'antidépresseurs (RC« mixte »=42.25, IC à 95% : 4.44-402.55) avaient une plus forte probabilité de syndrome métabolique au début du suivi comparés aux non-utilisateurs. Au cours du suivi, les hommes utilisant des antidépresseurs de type imipramine (RC=1.31, IC à 95% : 1.06-1.62) ou des ISRSs (RC=1.52, IC à 95% : 1.05-2.21) présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs. En revanche, les hommes utilisant une combinaison d'antidépresseurs avaient une augmentation annuelle moindre de la probabilité de développer un syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs. Chez les femmes, aucune des analyses n'a mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et la probabilité de présenter un syndrome métabolique que ce soit à l'inclusion ou au cours du suivi.

Tableau 19. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec le syndrome métabolique (NCEP-ATP III) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de SMet)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>
<b>Tous les individus</b>											
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>											
Temps (année)		1.04	1.02	1.06	<0.001		1.00	0.97	1.02	0.933	
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	15783 (1682)	référence		0.596		référence		0.226		
	Oui	840 (118)	0.89	0.59	1.35		0.75	0.48	1.19		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	15783 (1682)	référence		0.048		référence		0.011		
	Oui	840 (118)	1.06	1.00	1.12		1.09	1.02	1.16		
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>											
Temps (année)			1.04	1.02	1.06	<0.001		1.00	0.97	1.02	0.894
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	15783 (1682)	référence			0.195	référence			0.184	
	Type imipramine	200 (27)	0.57	0.22	1.44	0.237	0.64	0.24	1.73	0.376	
	ISRSs	253 (35)	0.41	0.13	1.28	0.126	0.23	0.05	0.93	0.040	
	Autres	356 (50)	1.06	0.66	1.70	0.804	0.95	0.58	1.56	0.832	
	Mixte	19 (5)	3.18	0.64	15.77	0.156	2.68	0.46	15.42	0.271	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	15783 (1682)	référence			0.052	référence			0.024	
	Type imipramine	200 (27)	1.13	0.99	1.28	0.061	1.13	0.98	1.31	0.086	
	ISRSs	253 (35)	1.15	0.99	1.32	0.060	1.23	1.02	1.49	0.030	
	Autres	356 (50)	1.06	0.98	1.14	0.138	1.08	0.99	1.19	0.074	
	Mixte	19 (5)	0.90	0.72	1.12	0.335	0.86	0.64	1.15	0.301	
<b>Hommes</b>											
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>											
Temps (année)			1.05	1.03	1.07	<0.001		1.01	0.99	1.04	0.332
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	8088 (992)	référence		0.228		référence		0.216		
	Oui	235 (41)	0.63	0.30	1.33		0.61	0.27	1.34		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	8088 (992)	référence		0.019		référence		0.053		
	Oui	235 (41)	1.13	1.02	1.25		1.12	1.00	1.26		
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>											
Temps (année)			1.05	1.03	1.07	<0.001		1.01	0.99	1.04	0.337
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	8088 (992)	référence			<0.001	référence			<0.001	
	Type imipramine	58 (4)	0.12	0.04	0.40	0.001	0.10	0.03	0.36	<0.001	
	ISRSs	61 (14)	0.16	0.02	1.68	0.128	0.05	0.00	1.15	0.061	
	Autres	103 (20)	0.84	0.34	2.08	0.804	0.81	0.32	2.05	0.662	
	Mixte	6 (2)	44.09	2.32	837.38	0.012	42.25	4.44	402.55	0.001	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	8088 (992)	référence			<0.001	référence			<0.001	
	Type imipramine	58 (4)	1.32	1.11	1.56	0.001	1.31	1.06	1.62	0.011	
	ISRSs	61 (14)	1.33	1.03	1.73	0.029	1.52	1.05	2.21	0.028	
	Autres	103 (20)	1.13	0.99	1.30	0.075	1.16	0.98	1.36	0.077	
	Mixte	6 (2)	0.58	0.39	0.85	0.006	0.58	0.43	0.77	<0.001	

Tableau 19. (suite et fin)

	Nb. d'observations (Nb. de SMet)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		p-value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		p-value	p <sup>c</sup>
<b>Femmes</b>											
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>											
Temps (année)		1.06	1.04	1.08	<0.001		0.99	0.95	1.02	0.496	
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	7695 (690)	référence		0.726		référence		0.822		
	Oui	605 (77)	1.09	0.67	1.78		0.94	0.54	1.63		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	7695 (690)	référence		0.597		référence		0.234		
	Oui	605 (77)	1.02	0.95	1.09		1.05	0.97	1.14		
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>											
Temps (année)			1.06	1.04	1.08	<0.001		0.99	0.95	1.02	0.502
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	7695 (690)	référence			0.778	référence			0.447	
	Type imipramine	142 (23)	0.90	0.33	2.85	0.955	1.15	0.36	3.75	0.811	
	ISRSs	192 (21)	0.60	0.16	2.23	0.448	0.28	0.06	1.36	0.113	
	Autres	253 (30)	1.25	0.73	2.15	0.413	1.03	0.56	0.56	0.923	
	Mixte	13 (3)	0.76	0.12	4.88	0.773	0.32	0.03	1.88	0.343	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	7695 (690)	référence			0.757	référence			0.435	
	Type imipramine	142 (23)	1.07	0.92	1.24	0.380	1.09	0.91	1.29	0.345	
	ISRSs	192 (21)	1.08	0.90	1.28	0.409	1.19	0.96	1.48	0.118	
	Autres	253 (30)	0.99	0.91	1.09	0.903	1.04	0.93	1.16	0.496	
	Mixte	13 (3)	1.09	0.87	1.36	0.458	1.16	0.75	1.78	0.512	

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 5014 participants (2496 hommes et 2518 femmes). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 5013 participants (2495 hommes et 2518 femmes).

Nb, nombre. SMet, syndrome métabolique. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup>Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup>Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémiant et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Chez les femmes, il n'y avait pas d'observation d'antécédents personnels d'artérite.

<sup>c</sup>Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques

### 5.3.2. Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI

Le **Tableau 20** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs avec le syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI au cours de 9 années de suivi.

Dans l'analyse ajustée sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), la probabilité d'avoir un syndrome métabolique augmente au cours du temps (RC=1.13, IC à 95% : 1.08-1.19) dans le groupe de référence (non-utilisateurs d'antidépresseurs). Après ajustement sur la totalité des co-variables (modèle 2), ce résultat était similaire.

Au début du suivi en 1994, les utilisateurs d'antidépresseurs (RC=0.84, IC à 95% : 0.59-1.19) avaient une probabilité similaire de syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs (modèle 2). Cependant, au cours du suivi, les utilisateurs d'antidépresseurs (RC=1.06, IC à 95% : 1.00-1.11) présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique comparés aux non-utilisateurs. Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, l'association était plus forte, avec les utilisateurs d'antidépresseurs « autres » (RC=1.09, IC à 95 % : 1.01-1.17) qui avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs.

Dans les analyses stratifiées selon le sexe, ces associations étaient manifestes uniquement chez les hommes. Dans le modèle totalement ajusté (modèle 2), les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi (RC=1.10, IC à 95%=1.01-1.21). Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, les hommes utilisant des antidépresseurs « autres » (RC=1.16, IC à 95% : 1.03-1.30) avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs. Chez les femmes, aucune des analyses n'a mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et la probabilité de présenter un syndrome métabolique que ce soit à l'inclusion ou au cours du suivi.

Tableau 20. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec le syndrome métabolique (AHA/NHLBI) au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de SMet)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>
<b>Tous les individus</b>											
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>											
Temps (année)		1.13	1.08	1.19	<0.001		1.08	1.02	1.14	0.012	
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	15783 (3203)	référence		0.542		référence		0.335		
	Oui	840 (211)	0.91	0.66	1.24		0.84	0.59	1.19		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	15783 (3203)	référence		0.048		référence		0.036		
	Oui	840 (211)	1.05	1.01	1.10		1.06	1.00	1.11		
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>											
Temps (année)			1.13	1.08	1.18	<0.001		1.07	1.01	1.14	0.016
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	15783 (3203)	référence			0.495	référence			0.417	
	Type imipramine	200 (46)	0.56	0.25	1.26	0.161	0.53	0.22	1.30	0.167	
	ISRSs	253 (61)	0.92	0.45	1.90	0.825	0.78	0.32	1.90	0.586	
	Autres	356 (92)	1.01	0.69	1.47	0.957	0.93	0.61	1.41	0.726	
	Mixte	19 (8)	2.55	0.50	12.90	0.258	2.73	0.56	13.27	0.212	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	15783 (3203)	référence			0.079	référence			0.044	
	Type imipramine	200 (46)	1.10	0.98	1.24	0.097	1.11	0.97	1.27	0.116	
	ISRSs	253 (61)	1.03	0.93	1.13	0.605	1.03	0.92	1.17	0.582	
	Autres	356 (92)	1.08	1.01	1.15	0.033	1.09	1.01	1.17	0.020	
	Mixte	19 (8)	0.93	0.76	1.13	0.445	0.86	0.68	1.09	0.215	
<b>Hommes</b>											
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>											
Temps (année)			1.06	1.04	1.07	<0.001		1.04	1.03	1.06	<0.001
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	8088 (1927)	référence		0.377		référence		0.130		
	Oui	235 (73)	0.78	0.45	1.36		0.61	0.32	1.16		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	8088 (1927)	référence		0.037		référence		0.034		
	Oui	235 (73)	1.09	1.01	1.18		1.10	1.01	1.21		
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>											
Temps (année)			1.06	1.04	1.07	<0.001		1.04	1.02	1.06	<0.001
Utilisation d'antidépresseurs											
	Non	8088 (1927)	référence			0.600	référence			0.151	
	Type imipramine	58 (9)	0.46	0.11	1.90	0.281	0.35	0.06	1.95	0.230	
	ISRSs	61 (22)	0.63	0.17	2.31	0.482	0.40	0.09	1.70	0.213	
	Autres	103 (36)	0.92	0.47	1.82	0.818	0.75	0.34	1.65	0.478	
	Mixte	6 (3)	5.37	0.08	365.08	0.435	7.57	0.28	205.69	0.230	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps											
	Non	8088 (1927)	référence			0.118	référence			0.020	
	Type imipramine	58 (9)	1.02	0.82	1.28	0.837	1.01	0.78	1.31	0.937	
	ISRSs	61 (22)	1.12	0.94	1.33	0.208	1.15	0.95	1.40	0.147	
	Autres	103 (36)	1.12	1.00	1.26	0.042	1.16	1.03	1.30	0.016	
	Mixte	6 (3)	0.81	0.48	1.35	0.419	0.73	0.49	1.08	0.120	

Tableau 20. (suite et fin)

	Nb. d'observations (Nb. de SMet)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>				
		RC	IC à 95%	p-value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%	p-value	p <sup>c</sup>	
<b>Femmes</b>										
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique</b>										
Temps (année)		1.15	1.07	1.24	<0.001	1.13	1.02	1.24	0.015	
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	7695 (1276)	référence			0.975	référence			0.977
	Oui	605 (138)	1.01	0.68	1.48		0.99	0.64	1.53	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	7695 (1276)	référence			0.350	référence			0.371
	Oui	605 (138)	1.03	0.97	1.09		1.03	0.97	1.10	
<b>Utilisation d'antidépresseurs définie comme variable à cinq classes</b>										
Temps (année)			1.15	1.07	1.24	<0.001	1.13	1.02	1.24	0.014
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	7695 (1276)	référence			0.781	référence			0.890
	Type imipramine	142 (37)	0.60	0.22	1.65	0.323	0.62	0.21	1.84	0.387
	ISRSs	192 (39)	1.01	0.43	2.40	0.979	0.81	0.25	2.64	0.729
	Autres	253 (56)	1.08	0.69	1.72	0.728	1.05	0.63	1.75	0.856
	Mixte	13 (5)	1.86	0.44	7.84	0.399	1.60	0.26	9.82	0.613
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	7695 (1276)	référence			0.381	référence			0.387
	Type imipramine	142 (37)	1.14	0.99	1.30	0.070	1.15	0.99	1.35	0.076
	ISRSs	192 (39)	1.00	0.88	1.12	0.957	1.02	0.87	1.20	0.810
	Autres	253 (56)	1.04	0.95	1.14	0.385	1.05	0.95	1.16	0.313
	Mixte	13 (5)	1.00	0.82	1.21	0.974	0.95	0.68	1.33	0.756

Les analyses, avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme variable dichotomique, étaient basées sur 5014 participants (2496 hommes et 2518 femmes). Celles avec l'utilisation d'antidépresseurs définie comme une variable à cinq catégories étaient basées sur 5013 participants (2495 hommes et 2518 femmes).

Nb, nombre. SMet, syndrome métabolique. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémiant et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps. Chez les femmes, il n'y avait pas d'observation d'antécédents personnels d'artérite.

<sup>c</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

### 5.3.3. Utilisation d'antidépresseurs et composantes du syndrome métabolique

Les **Tableau 21** et **Tableau 22** présentent l'association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III et par l'AHA/NHLBI. Dans l'analyse ajustée sur les facteurs sociodémographiques (modèle 1), il n'y avait pas d'association significative de l'utilisation d'antidépresseurs avec les différentes composantes du syndrome métabolique que ce soit à l'inclusion ou au cours du suivi. Ces résultats restaient similaires après ajustement sur la totalité des co-variables (modèle 2).

Le **Tableau 23** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III. Dans les analyses longitudinales ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), seuls les utilisateurs d'antidépresseurs « autres » avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un niveau de triglycérides élevé au cours du suivi (RC=1.13, IC à 95% : 1.04-1.23) comparés aux non-utilisateurs d'antidépresseurs. Les analyses ajustées sur la totalité des co-variables ont confirmé ce dernier résultat et ont révélé que les utilisateurs « mixtes » avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité d'obésité abdominale (RC=1.36, IC à 95% : 1.17-1.58) et une augmentation annuelle moindre de la probabilité d'avoir un niveau de glycémie à jeun élevé (RC=0.81, IC à 95% : 0.73-0.89) au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs.

Le **Tableau 24** présente l'association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI. Dans les analyses transversales ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), seuls les participants utilisant des ISRSs avaient une probabilité plus faible d'avoir un niveau de cholestérol HDL bas à l'inclusion (RC= 0.15, IC à 95% : 0.05-0.48). Les analyses ajustées sur la totalité des co-variables ont confirmé ce dernier résultat et ont révélé que les participants utilisant des antidépresseurs de type imipramine (RC=1.89, IC à 95% : 1.10-3.24 et RC=3.40) ou des ISRSs (RC=3.40, IC à 95% : 1.27-9.12) avaient une probabilité plus importante d'avoir un niveau de triglycérides élevé au début du suivi comparés aux non-utilisateurs. Dans les analyses longitudinales ajustées sur les caractéristiques sociodémographiques (modèle 1), les utilisateurs d'ISRSs avaient une augmentation annuelle accrue de la probabilité d'avoir un niveau de cholestérol HDL bas au cours du suivi (RC=1.24, IC à 95% : 1.08-1.43) comparés aux non-utilisateurs d'antidépresseurs. Les modèles totalement ajustés ont confirmé ce

dernier résultat et ont révélé que les utilisateurs d'ISRSs (RC=0.88, IC à 95% : 0.78-1.00) et des « autres » antidépresseurs (RC=1.09, IC à 95% : 1.01-1.17) avaient respectivement une augmentation annuelle moindre et plus importante de la probabilité d'avoir un niveau de triglycérides élevé au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs.



Tableau 21. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%	P- value	RC	IC à 95%	P- value			
<b>Obésité abdominale (non/oui)</b>										
Temps (année)		1.18	1.12	1.24	<0.001	1.09	1.00	1.19	0.043	
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15739 (2421)	référence			référence				
	Oui	836 (190)	1.05	0.79	1.41	0.719	0.94	0.58	1.50	0.780
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15739 (2421)	référence			référence				
	Oui	836 (190)	1.03	0.99	1.07	0.172	1.03	0.96	1.10	0.464
<b>Cholestérol HDL bas (non/oui)</b>										
Temps (année)			0.98	0.96	1.00	0.095	1.00	0.96	1.03	0.911
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15739 (1580)	référence			référence				
	Oui	836 (88)	0.86	0.54	1.35	0.514	0.82	0.52	1.29	0.387
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15739 (1580)	référence			référence				
	Oui	836 (88)	0.99	0.92	1.07	0.795	0.99	0.92	1.07	0.869
<b>Triglycérides élevés (non/oui)</b>										
Temps (année)			1.07	1.00	1.13	0.051	1.05	0.98	1.13	0.158
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15739 (2513)	référence			référence				
	Oui	836 (149)	0.90	0.63	1.30	0.590	0.91	0.61	1.34	0.622
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15739 (2513)	référence			référence				
	Oui	836 (149)	1.06	1.00	1.12	0.033	1.05	1.00	1.12	0.069
<b>Pression artérielle élevée (non/oui)</b>										
Temps (année)			1.01	1.00	1.03	0.007	1.00	0.99	1.02	0.593
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15739 (9041)	référence			référence				
	Oui	836 (483)	1.10	0.87	1.40	0.410	1.09	0.84	1.41	0.507
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15739 (9041)	référence			référence				
	Oui	836 (483)	1.00	0.96	1.04	0.979	1.00	0.96	1.04	0.998
<b>Glycémie à jeun élevée (non/oui)</b>										
Temps (année)			1.18	1.11	1.25	<0.001	1.13	1.06	1.21	<0.001
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15739 (6400)	référence			référence				
	Oui	836 (383)	0.81	0.53	1.23	0.319	0.83	0.54	1.29	0.418
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15739 (6400)	référence			référence				
	Oui	836 (383)	1.07	1.01	1.13	0.029	1.06	1.00	1.13	0.071

Les analyses étaient basées sur 5005 participants. Nb, nombre. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur les autres composantes du syndrome métabolique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémisants et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

Tableau 22. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable dichotomique, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI au cours des 9 années de suivi (quatre mesures: 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>			Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%	P- value	RC	IC à 95%	P- value			
<b>Obésité abdominale (non/oui)</b>										
Temps (année)		1.18	1.13	1.23	<0.001	1.10	1.02	1.19	0.009	
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15783 (2750)	référence			référence				
	Oui	840 (216)	1.14	0.88	1.48	0.314	1.11	0.74	1.66	0.616
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15783 (2750)	référence			référence				
	Oui	840 (216)	1.01	0.97	1.05	0.546	1.00	0.94	1.06	0.920
<b>Cholestérol HDL bas (non/oui)*</b>										
Temps (année)			1.02	0.97	1.07	0.483	0.96	0.90	1.02	0.222
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15783 (3647)	référence			référence				
	Oui	840 (242)	0.95	0.70	1.28	0.718	0.85	0.61	1.20	0.360
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15783 (3647)	référence			référence				
	Oui	840 (242)	1.02	0.97	1.06	0.481	1.00	0.95	1.05	0.988
<b>Triglycérides élevés (Non/oui)*</b>										
Temps (année)			1.03	1.01	1.05	0.003	0.99	0.96	1.01	0.256
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15783 (4258)	référence			référence				
	Oui	840 (277)	1.10	0.83	1.46	0.514	1.27	0.93	1.75	0.136
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15783 (4258)	référence			référence				
	Oui	840 (277)	1.02	0.98	1.07	0.236	1.01	0.97	1.06	0.638
<b>Pression artérielle élevée (non/oui)*</b>										
Temps (année)			1.04	1.03	1.04	<0.001	1.02	1.01	1.03	0.001
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15783 (9525)	référence			référence				
	Oui	840 (532)	1.11	0.88	1.39	0.393	1.02	0.79	1.30	0.906
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15783 (9525)	référence			référence				
	Oui	840 (532)	1.02	0.98	1.05	0.410	1.03	0.98	1.07	0.230
<b>Glycémie à jeun élevée (non/oui)*</b>										
Temps (année)			1.10	1.06	1.15	<0.001	1.05	1.00	1.10	0.051
Utilisation d'antidépresseurs										
	Non	15783 (4798)	référence			référence				
	Oui	840 (225)	0.88	0.68	1.15	0.359	0.88	0.67	1.16	0.367
Utilisation d'antidépresseurs x Temps										
	Non	15783 (4798)	référence			référence				
	Oui	840 (225)	1.03	0.99	1.07	0.124	1.02	0.98	1.07	0.287

Les analyses étaient basées sur 5014 participants. Nb, nombre. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur les autres composantes du syndrome métabolique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

\* Les définitions prennent en compte les traitements pharmacologiques pour la condition correspondante.

Tableau 23. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par le NECP-ATP III au cours des 9 années de suivi (quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>
<b>Obésité abdominale (non/oui)</b>											
Temps (année)		1.18	1.12	1.24	<0.001		1.09	1.00	1.19	0.052	
Utilisation d'antidépresseurs						0.399					0.412
Non	15739 (2421)		référence					référence			
Type imipramine	200 (41)	0.72	0.38	1.34	0.296		0.70	0.30	1.62	0.405	
ISRSs	253 (57)	1.15	0.52	2.57	0.728		0.90	0.15	5.40	0.912	
Autres	353 (83)	1.12	0.79	1.58	0.528		0.98	0.56	1.72	0.934	
Mixte	18 (6)	0.45	0.16	1.28	0.133		0.11	0.01	1.10	0.060	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.209					0.003
Non	15739 (2421)		référence					référence			
Type imipramine	200 (41)	1.06	0.97	1.16	0.206		1.04	0.91	1.19	0.549	
ISRSs	253 (57)	1.01	0.91	1.12	0.822		1.01	0.81	1.27	0.916	
Autres	353 (83)	1.04	0.98	1.10	0.242		1.05	0.95	1.17	0.316	
Mixte	18 (6)	1.19	0.99	1.43	0.063		1.36	1.17	1.58	<0.001	
<b>Cholestérol HDL bas (non/oui)</b>											
Temps (année)		0.98	0.96	1.00	0.095		1.00	0.96	1.03	0.893	
Utilisation d'antidépresseurs						0.122					0.156
Non	15739 (1580)		référence					référence			
Type imipramine	200 (17)	0.34	0.08	1.37	0.127		0.30	0.07	1.38	0.123	
ISRSs	253 (27)	0.25	0.05	1.37	0.110		0.21	0.04	1.19	0.078	
Autres	353 (43)	1.17	0.73	1.87	0.524		1.18	0.73	1.90	0.489	
Mixte	18 (1)			-					-		
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.237					0.157
Non	15739 (1580)		référence					référence			
Type imipramine	200 (17)	1.16	0.96	1.40	0.114		1.19	0.97	1.45	0.096	
ISRSs	253 (27)	1.14	0.91	1.44	0.251		1.17	0.93	1.47	0.178	
Autres	353 (43)	0.95	0.86	1.06	0.367		0.95	0.85	1.05	0.298	
Mixte	18 (1)			-					-		
<b>Triglycérides élevés (non/oui)</b>											
Temps (année)		1.07	1.00	1.14	0.048		1.06	0.98	1.13	0.145	
Utilisation d'antidépresseurs						0.185					0.108
Non	15739 (2513)		référence					référence			
Type imipramine	200 (34)	1.09	0.52	2.26	0.824		1.27	0.59	2.73	0.537	
ISRSs	253 (50)	1.94	0.71	5.28	0.195		2.64	0.80	8.70	0.110	
Autres	353 (60)	0.70	0.44	1.13	0.146		0.65	0.40	1.07	0.089	
Mixte	18 (5)	3.65	0.63	20.98	0.147		3.57	0.45	28.20	0.228	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.024					0.028
Non	15739 (2513)		référence					référence			
Type imipramine	200 (34)	1.03	0.91	1.16	0.676		1.01	0.89	1.14	0.927	
ISRSs	253 (50)	0.96	0.83	1.10	0.513		0.92	0.78	1.07	0.267	
Autres	353 (60)	1.13	1.05	1.23	0.002		1.13	1.04	1.23	0.004	
Mixte	18 (5)	0.88	0.64	1.19	0.399		0.86	0.60	1.24	0.421	

Tableau 23. (suite et fin)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P-value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P-value	p <sup>c</sup>
<b>Pression artérielle élevée (non/oui)</b>											
Temps (année)		1.01	1.00	1.03	0.007		1.00	0.99	1.02	0.582	
Utilisation d'antidépresseurs						0.469					0.448
Non	15739 (9041)		référence					référence			
Type imipramine	200 (126)	1.30	0.81	2.09	0.283		1.31	0.79	2.15	0.292	
ISRSs	253 (133)	0.86	0.42	1.75	0.675		0.81	0.37	1.76	0.595	
Autres	353 (201)	1.02	0.76	1.38	0.887		1.00	0.72	1.37	0.980	
Mixte	18 (13)	2.56	0.77	8.55	0.126		2.74	0.78	9.62	0.116	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.775					0.822
Non	15739 (9041)		référence					référence			
Type imipramine	200 (126)	0.96	0.89	1.05	0.393		0.97	0.88	1.06	0.442	
ISRSs	253 (133)	1.03	0.93	1.13	0.601		1.03	0.93	1.15	0.566	
Autres	353 (201)	1.03	0.97	1.09	0.403		1.02	0.96	1.09	0.432	
Mixte	18 (13)	1.05	0.79	1.39	0.758		1.02	0.75	1.38	0.923	
<b>Glycémie à jeun élevée (non/oui)</b>											
Temps (année)		1.18	1.11	1.25	<0.001		1.14	1.06	1.22	<0.001	
Utilisation d'antidépresseurs						0.075					0.116
Non	15739 (1765)		référence					référence			
Type imipramine	200 (19)	0.40	0.13	1.26	0.118		0.42	0.13	1.42	0.162	
ISRSs	253 (28)	1.02	0.43	2.42	0.957		0.78	0.27	2.25	0.642	
Autres	353 (37)	0.97	0.60	1.57	0.917		1.08	0.66	1.78	0.750	
Mixte	18 (3)	2.54	1.18	5.44	0.017		2.14	1.10	4.17	0.025	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.051					<0.001
Non	15739 (1765)		référence					référence			
Type imipramine	200 (19)	1.15	0.99	1.35	0.075		1.17	0.98	1.38	0.080	
ISRSs	253 (28)	1.04	0.93	1.17	0.473		1.07	0.93	1.23	0.345	
Autres	353 (37)	1.04	0.96	1.13	0.381		1.02	0.93	1.12	0.634	
Mixte	18 (3)	0.88	0.79	0.98	0.016		0.81	0.73	0.89	<0.001	

Les analyses étaient basées sur 5004 participants. Nb, nombre. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur les autres composantes du syndrome métabolique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs, l'utilisation de médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs, hypoglycémiant et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

Tableau 24. Association de l'utilisation d'antidépresseurs (variable à cinq classes, quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005) avec chacune des cinq composantes du syndrome métabolique défini par l'AHA/NHLBI au cours des 9 années de suivi (quatre mesures : 1994-1996, 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>
<b>Obésité abdominale (non/oui)</b>											
Temps (année)		1.18	1.13	1.23	<0.001		1.10	1.02	1.19	0.012	
Utilisation d'antidépresseurs						0.187					0.276
Non	15783 (2750)		référence					référence			
Type imipramine	200 (43)	0.58	0.31	1.11	0.100		0.50	0.23	1.08	0.079	
ISRSs	253 (66)	1.57	0.84	2.93	0.154		2.01	0.63	6.37	0.235	
Autres	356 (94)	1.21	0.88	1.68	0.243		1.18	0.70	2.00	0.536	
Mixte	19 (9)	1.15	0.30	4.38	0.843		0.65	0.05	7.84	0.735	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.322					0.413
Non	15783 (2750)		référence					référence			
Type imipramine	200 (43)	1.09	0.99	1.20	0.077		1.09	0.96	1.24	0.202	
ISRSs	253 (66)	0.97	0.89	1.04	0.377		0.91	0.79	1.06	0.229	
Autres	356 (94)	1.02	0.96	1.09	0.517		1.01	0.92	1.12	0.779	
Mixte	19 (9)	1.06	0.86	1.31	0.566		1.15	0.84	1.57	0.394	
<b>Cholestérol HDL bas (non/oui)*</b>											
Temps (année)		1.02	0.97	1.07	0.450		0.96	0.90	1.02	0.225	
Utilisation d'antidépresseurs						0.010					0.003
Non	15783 (3647)		référence					référence			
Type imipramine	200 (64)	1.43	0.83	2.46	0.195		1.05	0.58	1.90	0.877	
ISRSs	253 (69)	0.15	0.05	0.48	0.001		0.08	0.02	0.28	<0.001	
Autres	356 (98)	0.98	0.69	1.39	0.911		1.03	0.69	1.53	0.888	
Mixte	19 (7)	2.23	0.34	14.75	0.405		1.37	0.14	13.78	0.787	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.041					0.006
Non	15783 (3647)		référence					référence			
Type imipramine	200 (64)	1.00	0.93	1.09	0.947		1.02	0.93	1.12	0.653	
ISRSs	253 (69)	1.24	1.08	1.43	0.003		1.33	1.13	1.57	0.001	
Autres	356 (98)	1.02	0.96	1.10	0.508		0.97	0.90	1.05	0.425	
Mixte	19 (7)	0.83	0.56	1.22	0.348		0.80	0.49	1.31	0.368	
<b>Triglycérides élevés (non/oui)*</b>											
Temps (année)		1.03	1.01	1.05	0.003		0.99	0.96	1.01	0.271	
Utilisation d'antidépresseurs						0.204					0.017
Non	15783 (4258)		référence					référence			
Type imipramine	200 (72)	1.73	1.02	2.92	0.041		1.89	1.10	3.24	0.021	
ISRSs	253 (81)	1.04	0.43	2.52	0.925		3.40	1.27	9.12	0.015	
Autres	356 (109)	0.90	0.63	1.26	0.530		0.93	0.62	1.40	0.731	
Mixte	19 (11)	2.24	0.59	8.50	0.237		2.91	0.35	23.84	0.321	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.134					0.027
Non	15783 (4258)		référence					référence			
Type imipramine	200 (72)	0.97	0.90	1.05	0.507		0.95	0.87	1.03	0.222	
ISRSs	253 (81)	1.01	0.90	1.13	0.856		0.88	0.78	1.00	0.047	
Autres	356 (109)	1.09	1.02	1.16	0.012		1.09	1.01	1.17	0.026	
Mixte	19 (11)	0.96	0.79	1.16	0.650		0.99	0.71	1.36	0.933	

Tableau 24. (suite et fin)

	Nb. d'observations (Nb. de cas)	Modèle 1 <sup>a</sup>				Modèle 2 <sup>b</sup>					
		RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>	RC	IC à 95%		P- value	p <sup>c</sup>
<b>Pression artérielle élevée (non/oui)*</b>											
Temps (année)		1.04	1.03	1.04	<0.001		1.02	1.01	1.03	0.002	
Utilisation d'antidépresseurs						0.374					0.528
Non	15783 (9525)		référence					référence			
Type imipramine	200 (135)	1.33	0.82	2.18	0.250		1.28	0.76	2.17	0.349	
ISRSs	253 (153)	0.75	0.36	1.54	0.430		0.67	0.31	1.47	0.321	
Autres	356 (220)	1.05	0.79	1.41	0.730		1.03	0.75	1.40	0.875	
Mixte	19 (14)	2.49	0.77	8.04	0.128		2.29	0.59	8.99	0.233	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.522					0.578
Non	15783 (9525)		référence					référence			
Type imipramine	200 (135)	0.97	0.89	1.05	0.426		0.97	0.89	1.06	0.508	
ISRSs	253 (153)	1.08	0.97	1.19	0.152		1.09	0.97	1.21	0.135	
Autres	356 (220)	1.02	0.96	1.08	0.502		1.01	0.95	1.08	0.717	
Mixte	19 (14)	1.03	0.77	1.39	0.831		1.00	0.73	1.36	0.994	
<b>Glycémie à jeun élevée (non/oui)*</b>											
Temps (année)		1.11	1.06	1.15	<0.001		1.05	1.00	1.10	0.043	
Utilisation d'antidépresseurs						0.290					0.349
Non	15783 (4798)		référence					référence			
Type imipramine	200 (52)	0.67	0.39	1.15	0.146		0.67	0.39	1.18	0.165	
ISRSs	253 (61)	0.66	0.29	1.53	0.333		0.64	0.27	1.53	0.315	
Autres	356 (99)	1.03	0.74	1.43	0.862		1.04	0.75	1.45	0.803	
Mixte	19 (8)	2.47	0.65	9.40	0.185		2.46	0.55	11.06	0.239	
Utilisation d'antidépresseurs x Temps						0.363					0.465
Non	15783 (4798)		référence					référence			
Type imipramine	200 (52)	1.07	0.98	1.16	0.128		1.07	0.98	1.16	0.148	
ISRSs	253 (61)	1.06	0.95	1.19	0.317		1.05	0.93	1.18	0.405	
Autres	356 (99)	1.03	0.97	1.09	0.399		1.01	0.96	1.08	0.631	
Mixte	19 (8)	0.94	0.75	1.18	0.594		0.91	0.71	1.15	0.421	

Les analyses étaient basées sur 5013 participants. Nb, nombre. RC, rapport de cotes. IC, intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Modèle 1: ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le statut d'emploi et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>b</sup> Modèle 2: Modèle 1 ajusté sur les autres composantes du syndrome métabolique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, l'état de santé perçu, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels d'angor, les antécédents personnels d'artérite, l'utilisation de tranquillisants mineurs, de neuroleptiques, d'hypnotiques, de sédatifs et toutes les interactions significatives entre ces co-variables et le temps.

<sup>c</sup> Test d'homogénéité parmi les différentes classes pharmacologiques.

\* Les définitions prennent en compte les traitements pharmacologiques pour la condition correspondante.

### 5.3.4. Utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique avec exclusion des participants ayant un syndrome métabolique à l'inclusion

En se basant sur la définition du NCEP-ATP III, 441 individus avaient un syndrome métabolique à l'inclusion et ont été exclus de cette analyse de sensibilité, qui était par conséquent basée sur 4518 individus ( $N_{D0}=4404$ ,  $N_{D3}=3795$ ,  $N_{D6}=3505$ ,  $N_{D9}=3429$ ). Une association similaire à celle rapportée dans l'analyse principale a été observée : les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs (RC=1.10, IC à 95% : 1.00-1.21).

Lorsque la définition de l'AHA/NHLBI a été considérée, 795 individus avaient un syndrome métabolique à l'inclusion et ont été exclus de cette analyse de sensibilité, qui était par conséquent basée sur 4178 individus ( $N_{D0}=4050$ ,  $N_{D3}=3517$ ,  $N_{D6}=3260$ ,  $N_{D9}=3194$ ). L'association rapportée dans l'analyse principale a été retrouvée, bien que l'intervalle de confiance fût plus large en raison d'une puissance statistique réduite. En effet, les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux non-utilisateurs (RC=1.06, IC à 95% : 0.99-1.14).

## 5.4. Discussion

### 5.4.1. Synthèse des résultats

Cette étude, menée sur une population de plus de 5000 volontaires de la cohorte D.E.S.I.R., a cherché à examiner l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le syndrome métabolique défini par le NCEP-ATP III et par l'AHA/NHLBI au cours de 9 années de suivi. Dans les analyses transversales, après ajustement sur un large éventail de facteurs de confusion potentiels, les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient une probabilité similaire de syndrome métabolique à l'inclusion comparés aux non-utilisateurs, à l'exception des hommes utilisant des antidépresseurs de type imipramine ou « mixtes » qui avaient respectivement une probabilité plus faible et accrue de présenter un syndrome métabolique au début du suivi comparés aux non-utilisateurs d'antidépresseurs. Cependant, dans les analyses longitudinales et quelle que soit la définition du syndrome métabolique considérée, les utilisateurs d'antidépresseurs avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi par rapport aux non-utilisateurs. Les

analyses stratifiées sur le sexe ont montré que cette association était présente uniquement chez les hommes. Lorsque les types d'antidépresseurs ont été considérés, les hommes qui utilisaient des ISRSs, des antidépresseurs de type imipramine ou « autres » avaient une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique au cours du suivi comparés aux-non utilisateurs, mais ces dernières associations dépendaient de la définition du syndrome métabolique considérée.

#### 5.4.2. Résultats dans le contexte de la littérature

La présente étude constitue l'une des premières grandes études de cohortes longitudinales ayant permis d'examiner l'association de l'utilisation d'antidépresseurs (globalement et par type) avec le risque de syndrome métabolique, sur une longue période de suivi. Dans la littérature, trois études récentes, deux transversales et une longitudinale, ont examiné la relation du syndrome métabolique avec l'utilisation de médicaments antidépresseurs<sup>128,142,143</sup>. La première, utilisant les données de l'étude néerlandaise NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety), a rapporté que l'utilisation d'antidépresseurs de type imipramine (tricycliques) était associée à un risque augmenté de syndrome métabolique indépendamment de la sévérité de la dépression<sup>142</sup>. Bien que ce résultat semble cohérent avec ceux présentés dans ce chapitre et portant sur la définition du syndrome métabolique suivant les critères du NCEP-ATP III, il convient de noter qu'il n'a pas été mis en évidence dans les analyses transversales de différence de prévalence du syndrome métabolique entre les utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine et les non-utilisateurs d'antidépresseurs. Pour cette raison, les résultats de la présente étude complètent ceux de l'étude NESDA en démontrant que la probabilité de développer un syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs augmente au cours du temps. La seconde, basée sur les données finlandaises de l'étude PPP-Botnia (the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes), a également mis en évidence une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de syndrome métabolique<sup>128</sup>. Comme l'étude NESDA, cette étude était transversale et un biais de causalité inverse ne pouvait être exclu. De plus, il n'était pas possible de savoir si la prévalence plus élevée du syndrome métabolique observée chez les utilisateurs d'antidépresseurs était dépendante du type d'antidépresseurs utilisés. La troisième était une étude longitudinale menée au sein de la cohorte française METADAP de patients déprimés nécessitant un traitement antidépresseurs et a montré une augmentation significative du risque de syndrome métabolique au cours du temps chez des patients déprimés traités par ISRSs ou par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNS)<sup>143</sup>. Ces résultats sont en accord avec ceux



présentés dans ce chapitre, bien que l'étude METADAP ait utilisé une autre définition du syndrome métabolique, celle de la Fédération Internationale du Diabète (IDF). L'association entre l'utilisation des ISRSs et le risque de syndrome métabolique semble être le résultat le plus cohérent étant donné que cette association était évidente quelle que soit la définition du syndrome métabolique utilisée (IDF, NCEP-ATP III ou AHA/NHLBI). Dans l'étude METADAP, les patients ont été suivis sur une période de 6 mois, suggérant la survenue précoce d'un syndrome métabolique suite à l'initiation du traitement par antidépresseurs. La présente étude a été menée auprès de participants ayant un suivi maximum de 9 années et a montré une augmentation annuelle plus importante de la probabilité de développer un syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs comparés aux non-utilisateurs. Ce résultat suggère que l'utilisation d'antidépresseurs pourrait entraîner des anomalies métaboliques à court mais également à long terme.

Il semble que le type d'antidépresseurs utilisés exerce des effets variables sur certaines composantes du syndrome métabolique. En fonction de la définition du syndrome métabolique considérée, il a été mis en évidence une association significative de l'utilisation d'ISRSs avec un niveau de cholestérol HDL plus faible et un niveau de triglycérides plus élevé au cours du temps. L'utilisation d'antidépresseurs « autres » a été associée à une augmentation des triglycérides au cours du temps. L'utilisation d'antidépresseurs « mixtes » a été associée à une augmentation de l'obésité abdominale et à un niveau de glycémie à jeun plus faible au cours du temps. Il n'y avait pas d'association entre les différents types d'antidépresseurs et une pression artérielle élevée ou une glycémie à jeun élevée. Cette dernière constatation était conforme aux résultats du chapitre 3 ne montrant aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs (dichotomisée et par types) et le changement de la glycémie à jeun au cours du temps<sup>146</sup>. Cependant, ces résultats sont incompatibles avec certaines études antérieures<sup>128,142</sup>. Pyykkönen et al. ont rapporté que l'utilisation d'antidépresseurs était associée au tour de taille et à la pression artérielle systolique<sup>128</sup>. Dans la même veine, Van Reedt Dortland et al. ont constaté que les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques (type imipramine) avaient un risque plus important d'hypertriglycémie, d'obésité abdominale et d'hypertension<sup>142</sup>. Le schéma transversal de ces études pourrait expliquer la divergence de résultats entre celles-ci et celle présentée dans ce chapitre. De plus, contrairement à ces études, il a été possible dans la présente de prendre en compte un large éventail de facteurs de confusion potentiels, y compris l'utilisation d'autres médicaments (psychotropes, médicaments hypolipémiants, antihypertenseurs et antidiabétiques).

Il existe encore un débat sur l'importance du syndrome métabolique par rapport à ses composantes<sup>147,148</sup>. Nos résultats, montrant une association claire et cohérente entre l'utilisation

d'antidépresseurs et le syndrome métabolique, en tant qu'entité, apportent de nouveaux arguments au débat, en suggérant que le syndrome métabolique est plus que la simple somme de ces composantes, plus particulièrement en ce qui concerne son association avec l'utilisation d'antidépresseurs. L'association entre les types d'antidépresseurs et le syndrome métabolique semble beaucoup plus évidente pour la définition du NCEP-ATP III comparativement à celle de l'AHA/NHLBI. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la définition de l'AHA/NHLBI augmente considérablement le nombre de sujets identifiés comme ayant un syndrome métabolique, en particulier chez ceux qui n'utilisent pas de médicaments antidépresseurs.

### 5.4.3. Mécanismes potentiels

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique restent à explorer. La littérature suggère qu'une augmentation de l'appétit (en particulier pour les aliments gras et sucrés) précède souvent le gain de poids induit par les médicaments psychotropes<sup>149</sup>. Un apport alimentaire accru a également été noté chez les personnes non déprimées mais traitées par antidépresseurs de type imipramine<sup>150</sup>. Ainsi, il est possible que l'utilisation d'antidépresseurs interfère avec le fonctionnement du système nerveux central qui régule l'appétit et la prise alimentaire. En effet, il a été montré que la fluoxétine (ISRS) induisait une diminution de la concentration en leptine chez les rongeurs après le traitement<sup>151</sup>. La leptine est une protéine de signalisation impliquée dans la régulation du centre de satiété hypothalamique et des réserves adipeuses de l'organisme<sup>152</sup>. Une faible concentration plasmatique en leptine stimule la prise alimentaire et réciproquement<sup>153,154</sup>. De plus, certains résultats de la littérature ont montré que la concentration en leptine était 2 à 3 fois plus importante chez les femmes que chez les hommes puisque la sécrétion de cette dernière est inhibée par la testostérone<sup>155,156</sup>. Cette différence pourrait expliquer en partie les résultats de ce chapitre indiquant que l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique au cours du suivi serait manifeste seulement chez les hommes.

Une récente revue de la littérature a montré que la répartition des tissus adipeux dans l'organisme, plutôt que l'adiposité totale, pourrait avoir un rôle pathogène<sup>157</sup>. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence que le tissu adipeux viscéral (VAT) était plus corrélé au syndrome métabolique ou à des troubles métaboliques que le tissu adipeux sous-cutané (SAT)<sup>158-160</sup>. Etant donné que, pour un même tour de taille, les hommes ont plus de tissu adipeux viscéral que les femmes<sup>161</sup>, il n'est pas impossible que l'effet des antidépresseurs sur le syndrome métabolique soit potentialisé uniquement chez les hommes.

Enfin, la pharmacocinétique des médicaments antidépresseurs chez les hommes et les femmes pourrait être différente. La réponse aux antidépresseurs, les effets indésirables et les délais de réponses sont également variables selon le sexe<sup>162</sup> et pourraient expliquer pourquoi l'association entre utilisation d'antidépresseurs et syndrome métabolique est observée uniquement chez les hommes. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer l'association spécifique retrouvée chez les hommes et pour tester davantage les mécanismes explicatifs proposés.

#### 5.4.4. Forces et limites de l'étude

Les résultats de cette étude doivent être interprétés au regard de quelques limites. Premièrement, l'utilisation des antidépresseurs a été auto-déclarée et, bien que vérifiée par un médecin lors des visites cliniques, un biais de mémoire ne peut pas être exclu. Les participants ont été interrogés uniquement sur les traitements d'une durée égale ou supérieure à un mois et les informations sur les doses n'ont pas été recueillies dans l'étude. Deuxièmement, en dépit d'un taux de réponse élevé, il y a eu des perdus de vue au cours du suivi. Cela est inévitable dans les études prospectives longitudinales, mais les différences entre les participants inclus dans notre analyse et la population totale à l'inclusion étaient généralement faibles. Troisièmement, la dépression majeure ou clinique n'a pas été mesurée dans l'étude, ce qui n'a pas permis de distinguer clairement l'influence de l'utilisation des antidépresseurs de celle de la dépression. Cependant, il a été montré que la dépression et l'utilisation d'antidépresseurs étaient des facteurs prédictifs indépendants du syndrome métabolique<sup>128</sup>. Ainsi, toute association observée entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de syndrome métabolique ne pourrait être que partiellement due à la dépression. Enfin, l'étude étant basée sur des volontaires, il est possible que les résultats ne soient pas extrapolables à la population générale.

Malgré ces limites, les principales forces de cette étude incluent : un grand nombre de participants de la population générale, son schéma d'étude longitudinal avec des mesures répétées sur une longue période de suivi et sa puissance suffisante pour réaliser les analyses selon le sexe. Comme la cohorte D.E.S.I.R. a initialement été mise en place pour étudier le syndrome de résistance à l'insuline, elle comprenait de bonnes mesures cliniques permettant d'examiner le syndrome métabolique de manière globale ainsi que chacune de ses composantes. Il a également été possible d'étudier deux définitions du syndrome métabolique qui sont toutes deux simples à utiliser en pratique clinique, de considérer les différents types d'antidépresseurs et de prendre en compte un large éventail de facteurs de confusion potentiels.

#### 5.4.5. Conclusion

En conclusion, cette étude montre une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de syndrome métabolique au cours du temps chez les hommes mais pas chez les femmes ; principalement pour l'utilisation d'ISRSs, d'antidépresseurs de type imipramine et « autres ». Si cette association est confirmée, le dépistage et la surveillance du syndrome métabolique, simples à utiliser en pratique clinique, devraient être considérés dans le cadre de l'initiation ou de la poursuite d'un traitement par antidépresseurs. D'autres études évaluant les mécanismes sous-jacents de cette association sont nécessaires.



# CHAPITRE 6

## DISCUSSION GENERALE



L'objectif général de cette thèse était d'étudier l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique. Il s'articulait autour de trois objectifs spécifiques. Le premier consistait à examiner la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II, pour la première fois dans une population française. Le second, d'étudier la plausibilité biologique de cette association en examinant la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et les trajectoires de glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, de la fonction des cellules  $\beta$  et de la sensibilité à l'insuline. Le dernier, d'étudier l'association entre l'utilisation de ces médicaments et le risque de syndrome métabolique qui est un facteur de risque de diabète de type II et de maladie cardiovasculaire.

## 6.1. Rappel des principaux résultats

Dans la première étude présentée dans ce manuscrit (**chapitre 3**), menée sur les données des femmes de la cohorte française E3N, les résultats ont montré que les utilisatrices d'antidépresseurs avaient un risque accru de développer un diabète de type II comparées aux non-utilisatrices et ce, principalement pour les utilisatrices d'antidépresseurs de type imipramine, d'ISRSs et d'antidépresseurs « autres ». Cependant, l'étude de cette association selon le nombre de consultations médicales dans les 12 derniers mois (tertiles) a mis en évidence une absence de relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de développer un diabète chez les participantes ayant un faible nombre de consultations médicales. Ce qui suggère que l'association, initialement mise en évidence, serait expliquée par un biais de détection ; cela aurait tendance à remettre en question la nature causale de cette association.

Dans la seconde étude (**chapitre 4**), basée sur les données des hommes et femmes non diabétiques de la cohorte française D.E.S.I.R., il n'y avait pas d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les changements de la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à l'insuline. La plausibilité biologique de l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète n'était donc pas évidente dans ces résultats, ce qui renforce l'idée qu'un biais de détection expliquerait l'association initiale rapportée dans le **chapitre 3** et dans les études antérieures.

Enfin, dans la troisième étude également basée sur les données de la cohorte D.E.S.I.R., il a été mis en évidence que le risque de syndrome métabolique (défini par les critères du NCEP-ATP III et de l'AHA/NHLBI) au cours du temps était plus important chez les utilisateurs d'antidépresseurs comparativement aux non-utilisateurs. Cependant, l'étude de cette association en fonction du sexe a montré que l'association était présente uniquement chez les hommes ;



principalement chez les utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine, d'ISRSs et d'antidépresseurs « autres ». En outre, ces associations avec les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs dépendaient de la définition du syndrome métabolique utilisée.

Les principaux résultats de chacune de ces études ont été discutés individuellement dans les chapitres correspondants. Cependant, il est important de les remettre en perspective dans la littérature.

## 6.2. Comparaison à la littérature et interprétation des résultats

Compte tenu de la prescription croissante d'antidépresseurs en France et de l'augmentation du nombre de personnes utilisant ces médicaments, la question de l'impact de ces derniers sur la santé se pose. Dans ce manuscrit, l'intérêt s'est porté sur la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque cardiométabolique, et plus particulièrement sur le risque de diabète de type II. Sa prévalence est en forte augmentation depuis plusieurs années, avec une hausse de 5,4% par an entre 2000 et 2011. Au cours de la dernière décennie, cette thématique a attiré l'attention de nombreux chercheurs et généré un nombre croissant de productions scientifiques. Cependant, au regard des résultats contradictoires, la question de l'impact des antidépresseurs sur le risque de diabète de type II reste en suspens. Si certaines études n'ont pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue de diabète de type II<sup>106-108</sup> d'autres ont rapporté un risque de diabète de type II plus important chez les utilisateurs d'antidépresseurs<sup>76,77,105,109-112,118</sup>. Les résultats d'une étude réalisée par Kivimäki et al.<sup>113</sup> ont rapporté une association de l'utilisation de ces médicaments avec le risque de diabète de type II diagnostiqué par un médecin mais pas avec un risque de diabète de type II non diagnostiqué. Les auteurs ont conclu que l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète de type II pourrait finalement être attribuable à un biais de détection et serait par conséquent non-causale. Cette même étude n'avait également révélé aucun effet de l'utilisation d'antidépresseurs sur les trajectoires de glycémie à jeun au cours du temps. Cependant, cette étude présentait quelques limites notables. En effet, le nombre de cas de diabète parmi les utilisateurs d'antidépresseurs était relativement faible et la taille de l'échantillon ne permettait pas de réaliser d'analyses par classes d'antidépresseurs ni de prendre en compte les changements d'utilisation d'antidépresseurs au cours du temps. Pour pallier ces limites, les études présentées dans les **chapitres 3** (basée sur les données de la cohorte E3N) et **4** (basée sur les données de la cohorte D.E.S.I.R.) ont pu être menées en fonction des différentes classes pharmacologiques

d'antidépresseurs et tenir compte de leur changement au cours du temps. Une association différentielle a été retrouvée dans le **chapitre 3** entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de survenue d'un diabète de type II selon les tertiles du nombre de consultations médicales des femmes sur les douze derniers mois. De plus, les résultats du **chapitre 4** n'ont révélé aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les changements de marqueurs physiologiques qui caractérisent le diabète, ce qui aurait tendance à remettre en cause la plausibilité biologique de l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de diabète de type II. Les résultats présentés ci-dessus suggèrent que la nature de cette association ne serait pas causale et qu'un biais de détection pourrait, en partie, l'expliquer. Bien que les résultats de ces deux études viennent corroborer ceux mis en évidence précédemment par Kivimäki et al, une seule voie a été explorée dans le cadre de ce travail et d'autres mécanismes, tels que la prise de poids ou la répartition de la graisse corporelle, devraient être examinés pour expliquer l'association entre les antidépresseurs et le risque de diabète.

Dans un second temps, l'intérêt s'est porté sur le syndrome métabolique défini comme un facteur de risque de survenue d'un diabète de type II et de maladies cardiovasculaires. Une étude française<sup>163</sup> réalisée à partir des données de l'Etude Nationale Nutrition Santé a estimé que la prévalence du syndrome métabolique en 2006-2007 variait de 14.1% à 21.1% selon la définition employée. Dans la littérature, peu d'études avaient examiné la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique en tant qu'entité. L'étude NESDA<sup>142</sup> avait mis en évidence une prévalence plus importante du syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs de type imipramine comparés aux non-utilisateurs. Une seconde étude basée sur les données de l'enquête PPP-Botnia<sup>128</sup> a rapporté que l'utilisation d'antidépresseurs était associée à une probabilité plus importante d'avoir un syndrome métabolique mais faute de données, cette étude n'avait pas pu examiner cette relation en fonction des classes pharmacologiques d'antidépresseurs. Enfin, l'étude longitudinale française METADAP<sup>143</sup> de patients déprimés avait indiqué une augmentation du risque de syndrome métabolique au cours du temps chez les patients traités par ISRSs ou par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cependant, ces études étaient limitées par leur schéma transversal<sup>128,142</sup>, l'accent mis sur l'utilisation d'antidépresseurs sans tenir compte des différentes classes pharmacologiques<sup>128</sup>, leur suivi restreint<sup>143</sup> ou leur restriction aux participants ayant des troubles de santé mentale<sup>143</sup>, alors que les antidépresseurs sont désormais disponibles pour de nombreux problèmes de santé. Afin d'apporter de nouvelles informations sur cette problématique, l'étude présentée dans le **chapitre 5** a été réalisée à partir des données de la cohorte D.E.S.I.R., initialement mise en place pour étudier le syndrome métabolique. Dans cette étude, il a été

possible de considérer l'utilisation d'antidépresseurs comme variable dépendante du temps, en fonction des différentes classes pharmacologiques, d'étudier deux définitions du syndrome métabolique ainsi que d'examiner l'association de l'utilisation d'antidépresseurs avec le risque de syndrome métabolique en fonction du sexe. Les utilisateurs d'antidépresseurs présentaient une probabilité similaire de syndrome métabolique au début du suivi comparés aux non-utilisateurs. Par contre, une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque de syndrome métabolique au cours du suivi a été trouvée. Cependant, après examen de cette association selon le sexe, la relation n'a été retrouvée que chez les hommes et ce, principalement pour l'utilisation d'ISRSs, d'antidépresseurs de type imipramine et « autres ». Globalement, les résultats présentés dans le **chapitre 5** sont en accord avec un risque accru de syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs rapporté par les trois études précitées. Les résultats de ce travail de thèse complètent ceux précédemment publiés grâce aux analyses par classes spécifiques d'antidépresseurs, par la limitation d'un possible biais de causalité inverse et en suggérant que le risque de syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs serait potentialisé chez les hommes. Cependant, d'autres études confirmant ces résultats et évaluant les mécanismes sous-jacents de l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le syndrome métabolique sont nécessaires.

### **6.3. Forces et limites**

La réalisation de ces travaux a été possible grâce à deux études de cohorte composées d'un grand nombre de participants suivis sur une longue période, conférant à nos résultats un bon niveau de preuves. Premièrement, les bases de remboursement des médicaments disponibles dans la cohorte E3N ont permis de disposer de données exhaustives et individualisées concernant l'utilisation d'antidépresseurs. Elles ont également permis de valider une partie des cas de diabète de la cohorte. De plus, la cohorte E3N n'était pas restreinte aux données médico-administratives puisque de nombreux questionnaires ont permis de recueillir un large panel de données notamment sur les comportements de santé, les caractéristiques anthropométriques, celles caractérisant l'état de santé ainsi que l'utilisation d'autres médicaments. Cela a permis de prendre en compte, dans les analyses, un large éventail de facteurs de confusion potentiels. Deuxièmement, la cohorte D.E.S.I.R., ayant été initialement mise en place pour étudier le syndrome d'insulino-résistance, elle disposait de mesures biologiques et cliniques précises. Ces données ont permis d'étudier des mesures objectives de prédisposition au diabète et au pré-diabète, telles que la glycémie à jeun, l'HbA1c, la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à

l'insuline, mais également le syndrome métabolique qui est une combinaison de plusieurs anomalies métaboliques. De même que la cohorte E3N, la cohorte D.E.S.I.R. a permis de prendre en compte un grand nombre de facteurs de confusion potentiels.

Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse doivent être interprétés au regard de plusieurs limites. Premièrement, dans certains cas, l'utilisation d'antidépresseurs était auto-déclarée et un biais de mémoire n'a pu être exclu. Les doses et durées correspondantes à l'utilisation de ces médicaments n'ont pas été recueillies dans la cohorte D.E.S.I.R. ni dans la cohorte E3N. Deuxièmement, en dépit de taux de réponse élevés, il y a eu des perdus de vue au cours des suivis des deux cohortes mais cela est inévitable dans les études prospectives longitudinales. Troisièmement, la dépression clinique n'a pu être mesurée dans aucune des deux cohortes utilisées dans ce travail de thèse. Dans l'étude basée sur la cohorte E3N, cette dépression clinique a été approximée par les symptômes de dépression à partir de l'échelle CES-D. Dans les deux études basées sur la cohorte D.E.S.I.R., il n'a pas été possible de distinguer clairement l'influence de l'utilisation des antidépresseurs de celle de la dépression. Cependant, il a été montré que la dépression et l'utilisation de ces médicaments étaient des facteurs prédictifs indépendants du diabète de type II et du syndrome métabolique. Ainsi, toute association observée ne pourrait être que partiellement due à la dépression. Enfin, les deux cohortes étaient basées sur des volontaires, dont uniquement des femmes pour E3N; il est donc possible que les résultats ne soient pas extrapolables à la population générale.

#### **6.4. Implications scientifiques, cliniques et de santé publique des résultats**

D'un point de vue scientifique, les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis de démontrer qu'il était possible d'utiliser des données de cohortes existantes pour mener des travaux de recherche de type pharmaco-épidémiologique en France. Ils ont également permis de confirmer l'intérêt et la nécessité de considérer des données longitudinales pour évaluer l'impact de l'utilisation d'antidépresseurs sur le risque cardiométabolique chez l'adulte, et comprendre les mécanismes sous-jacents.

Le rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, dont les antidépresseurs, rédigé en 2006 pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, rappelle que les grandes lignes des recommandations les plus récentes stipulent que « dans le traitement ambulatoire de la dépression, un traitement psychothérapeutique doit être proposé en première intention dans les dépressions d'intensité légère à modérée, que les antidépresseurs les mieux

tolérés (ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO) doivent être prescrits en première intention si un traitement est indiqué, et que le traitement antidépresseur doit être poursuivi 6 mois à 1 an après obtention de la rémission Clinique ». Cependant, ce rapport souligne des modalités d'utilisation inadéquates et indique que ces recommandations sont peu appliquées. Notamment, la durée de prescription des antidépresseurs est inférieure à celle recommandée pour une proportion très importante de patients.

De manière générale, considérant qu'il existe un mésusage des médicaments antidépresseurs en France, le rappel des recommandations de bonne pratique aux professionnels de santé pourrait être envisagé, notamment chez les médecins généralistes qui sont les premiers prescripteurs d'antidépresseurs. Peu de communications sur les traitements antidépresseurs ayant été faites auprès du grand public, il pourrait être également intéressant de sensibiliser les utilisateurs et leur entourage sur l'importance du respect de la durée et de la posologie du traitement.

Dans le même esprit que les recommandations de la Haute Autorité de Santé et de l'ANSM, préconisant un suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques, la promotion du dépistage et de la surveillance des altérations métaboliques et du syndrome métabolique (simples à évaluer et à détecter en pratique clinique) pourrait être envisagée dans le cadre de l'initiation ou de la poursuite d'un traitement par antidépresseurs. Ce type de bilan clinique et biologique, visant à rechercher des contre-indications à la prescription, est déjà réalisé en routine dans le cadre de l'initiation et de la poursuite de traitements par d'autres médicaments comme, par exemple, les contraceptifs oraux.

## **6.5. Conclusions et perspectives**

La sécurité des médicaments est soigneusement testée lors d'essais contrôlés randomisés avant l'obtention d'une AMM, mais la plupart offrent seulement une période de surveillance relativement courte. Dans le cas d'effets secondaires rares et/ou survenant à long terme, ils peuvent être manqués alors même que l'essai a été bien conduit. La littérature a largement montré que de nombreuses maladies chroniques, dont le diabète et certaines maladies cardiovasculaires, se développent sur plusieurs années et peuvent représenter, de façon plausible, un effet imprévu de l'utilisation d'un médicament. En particulier si le médicament a pour effet secondaire, déjà mis en évidence, un facteur de risque.

Les stratégies de recherche actuelles mettent l'accent sur le « BigData », incluant le couplage aux bases de données médico-administratives, comme un moyen efficace de réduire au minimum l'erreur aléatoire et donc de produire des mesures précises de l'effet. Mais la survenue de biais est toujours possible. Ce travail de thèse illustre que les études de cohorte avec un suivi à long terme tiennent toujours un rôle crucial dans la compréhension de l'étiologie des maladies.

Ce travail de recherche a fourni des informations pharmaco-épidémiologiques supplémentaires sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte et a permis d'apporter une meilleure compréhension de la relation entre l'utilisation d'antidépresseurs et le risque cardiométabolique. Néanmoins, si les données et la taille de l'échantillon le permettent, ce risque devrait être étudié, dans de futurs travaux, par substances chimiques individuelles plutôt que par classes pharmacologiques d'antidépresseurs. En termes de perspective, il serait intéressant de déterminer si l'utilisation de médicaments antidépresseurs est associée à un plus grand déséquilibre métabolique chez les diabétiques (passage d'antidiabétique oraux à l'insulinothérapie). De plus, des efforts restent à fournir en termes de recherche des mécanismes sous-tendant cette association potentielle. Par exemple, les facteurs génétiques, non abordés dans ce travail de thèse, pourraient affecter en partie la réponse des individus aux antidépresseurs<sup>164</sup>. Bien que peu de régions génétiques aient été identifiées comme associées à la réponse aux antidépresseurs ou à des effets indésirables de ces médicaments<sup>165</sup>, des études pharmacogénétiques supplémentaires sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur les mécanismes biologiques sous-jacents aux effets indésirables des antidépresseurs. Enfin, d'un point de vue scientifique, pour pallier les limites intrinsèques des bases de données médico-administratives ou de cohortes, il serait nécessaire de mettre en place des études prospectives avec un long suivi recueillant de manière systématique des données sociodémographiques, physio-biologiques, cliniques et sur les médicaments (prescription, posologie...).



## REFERENCES





1. Baldessarini R. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. *Goodman Gilman's Pharmacol Basis Ther.* 9th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division; 1996. p. 431.
2. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2012 May;**200**(5):393–398.
3. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Psychotropic drug use in the Norwegian general population in 2005: data from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jul;**18**(7):572–578.
4. Pincus HA, Tanielian TL, Marcus SC, et al. Prescribing Trends in Psychotropic Medications: Primary Care, Psychiatry, and Other Medical Specialties. *JAMA.* 1998 Feb 18;**279**(7):526.
5. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA.* 2015 Nov 3;**314**(17):1818.
6. Karanges EA, Stephenson CP, McGregor IS. Longitudinal trends in the dispensing of psychotropic medications in Australia from 2009-2012: focus on children, adolescents and prescriber specialty. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014 Oct;**48**(10):917–931.
7. Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry.* 2002 Sep;**63**(9):817–825.
8. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, 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;(420):55–64.
9. Boyd A, Velde SV de, Pivette M, et al. Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. *Eur Psychiatry.* 2015 Sep 1;**30**(6):778–788.
10. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Médicale Assur Mal.* 2003;**34**(2):75–84.
11. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances [Internet]. Les éditions Inserm; 2012. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2071>
12. Cavalié P, De Calan C. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1996-2006 [Internet]. Afssaps; 2008 Mai. Report No.: 8e édition. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ffb100552cf135f99b962a41e2e54bc3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ffb100552cf135f99b962a41e2e54bc3.pdf)
13. Cavalié P, Desmares C. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009 [Internet]. Afssaps; 2011 Juillet p. 132. Report No.: 11e édition. Available from: [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafa.pdf)
14. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. Masson; 1961.

15. Kline NS. Monoamine oxidase inhibitors: an unfinished picaresque tale. *Discov Biol Psychiatry Ayd FJ Blackwell B.* ed. Lippincott, Philadelphia. 1970. p. 194–204.
16. Kuhn R. Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyle (G22355). *J Suisse Méd.* 1957;**89**:35–6.
17. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry.* 1958 Nov;**115**(5):459–464.
18. Freed H. On the parenteral use of amitriptyline (ElavilMerck): a preliminary report. *Am J Psychiatry.* 1960 Nov;**117**:455–456.
19. Lambert PA, Guyotat J. Un nouvel antidépresseur sédatif derive de l'iminobenzyle; le 7162RP. Essais thérapeutiques. *Presse Médicale.* 1961;**69**:1425–8.
20. Goullé J-P, Lacroix C. Les antidépresseurs de la performance. *Ann Toxicol Anal.* 2000;**12**(1):30–35.
21. Richard D, Senon J-L, Tournier N. Médicaments en psychiatrie. Editions Lamarre; 2006.
22. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique [Internet]. 3ème édition. Dunod; 2014 [cited 2016 Jun 17]. Available from: <http://www.dunod.com/sciences-techniques/sciences-fondamentales/sciences-de-la-vie-et-sante/master-et-doctorat-capes-agreg/pharmacologie>
23. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; 2006 Oct.
24. Hudson JI, Mangweth B, Pope HG, et al. Family study of affective spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Feb;**60**(2):170–177.
25. Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ.* 2009;**339**:b3999.
26. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff Proj Hope.* 2011 Aug;**30**(8):1434–1442.
27. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MCM, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;**71**(3):369–375.
28. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Aug;**66**(8):848–856.
29. Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ.* 2010;**340**:c1468.
30. OECD. Health at a Glance 2015 [Internet]. OECD Publishing; 2015 [cited 2015 Nov 23]. Available from: [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015\\_health\\_glance-2015-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en)

31. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2015 Sep;**207**(3):221–226.
32. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, et al. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *L'Encéphale.* 2005 Apr;**31**(2):195–206.
33. Corruble E. Les antidépresseurs [Internet]. Lavoisier; 2013 [cited 2016 Jun 15]. Available from: <http://www.lavoisier.fr/livre/medecine/les-antidépresseurs/corruble/descriptif-9782257205278>
34. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle (4<sup>e</sup> Éd.) [Internet]. 4<sup>e</sup> édition. Lavoisier; 2015 [cited 2016 Jun 16]. Available from: <http://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/psychopharmacologie-essentielle-3-ed/descriptif-9782257205544>
35. Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2006;**67 Suppl 4**:14–21.
36. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;**343**:d4551.
37. Brouwers C, Christensen SB, Damen NL, et al. Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;**203**:867–873.
38. Hansen RA, Khodneva Y, Glasser SP, Qian J, Redmond N, Safford MM. Antidepressant Medication Use and Its Association With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Ann Pharmacother.* 2016 Apr;**50**(4):253–261.
39. Hamer M, Batty GD, David Batty G, Seldenrijk A, Kivimaki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J.* 2011 Feb;**32**(4):437–442.
40. Sharma T, Guski LS, Freund N, Götzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;**352**:i65.
41. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008 Oct;**69**(10):1589–1601.
42. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008 Dec;**10**(8):907–915.
43. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord.* 2003 Dec;**5**(6):407–420.

44. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jun;**121**(6):404–414.
45. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1994 Apr;**164**(4):549–550.
46. Olié E, Courtet P. Risque de virage maniaque. *Antidépresseurs* [Internet]. Lavoisier; 2013 [cited 2016 Jun 15]. p. 238–246. Available from: <http://www.lavoisier.fr/livre/medecine/les-antidépresseurs/corruble/descriptif-9782257205278>
47. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015;**350**:h517.
48. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Feb 19;**330**(7488):396.
49. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Apr;**26**(2):203–207.
50. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009 Feb 3;**180**(3):291–297.
51. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000 Jan;**108**(1):2–8.
52. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ*. 2001 Sep 22;**323**(7314):666–669.
53. Rosenberg LB, Whang W, Shimbo D, Shah A, Shapiro PA, Davidson KW. Exposure to tricyclic antidepressants is associated with an increased risk of incident CHD events in a population-based study. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 5;**145**(1):124–125.
54. Tata LJ, West J, Smith C, et al. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc*. 2005 Apr;**91**(4):465–471.
55. Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B. A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. *Ann Epidemiol*. 2008 Apr;**18**(4):316–321.
56. Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ*. 2016;**352**:i1350.

57. Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Aug;**52**(2):179–184.
58. Monster TBM, Johnsen SP, Olsen ML, McLaughlin JK, Sørensen HT. Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *Am J Med*. 2004 Nov 15;**117**(10):732–737.
59. Oh S-W, Kim J, Myung S-K, Hwang S-S, Yoon D-H. Antidepressant use and risk of coronary heart disease: meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;**78**(4):727–737.
60. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;**169**(22):2128–2139.
61. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;**72**(3):514–517.
62. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Oct 16;**104**(16):1894–1898.
63. Schlienger RG, Fischer LM, Jick H, Meier CR. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf*. 2004;**27**(14):1157–1165.
64. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013;**346**:f288.
65. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz J-M, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. *Am J Psychiatry*. 2013 Dec;**170**(12):1468–1476.
66. Leonard CE, Bilker WB, Newcomb C, Kimmel SE, Hennessy S. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Sep;**20**(9):903–913.
67. Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert ASB, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry*. 2013 Jun;**170**(6):642–650.
68. Castro VM, Gallagher PJ, Clements CC, et al. Incident user cohort study of risk for gastrointestinal bleed and stroke in individuals with major depressive disorder treated with antidepressants. *BMJ Open*. 2012;**2**(2):e000544.
69. Chen Y, Guo JJ, Li H, Wulsin L, Patel NC. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother*. 2008 Feb;**42**(2):177–184.
70. Shin D, Oh YH, Eom C-S, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2014 Apr;**261**(4):686–695.

71. Trifirò G, Dieleman J, Sen EF, Gambassi G, Sturkenboom MCJM. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Jun;**30**(3):252–258.
72. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996 Feb;**37**(1):12–16.
73. Schlienger RG, Meier CR. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation: can they prevent acute myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2003;**3**(3):149–162.
74. Bonvento G, MacKenzie ET, Edvinsson L. Serotonergic innervation of the cerebral vasculature: relevance to migraine and ischaemia. *Brain Res Brain Res Rev*. 1991 Dec;**16**(3):257–263.
75. Barnard K, Peveler RC, Holt RIG. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care*. 2013 Oct;**36**(10):3337–3345.
76. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 May;**29**(4):273–284.
77. Yoon JM, Cho E-G, Lee H-K, Park SM. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med*. 2013 Jul;**34**(4):228–240.
78. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
79. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;**3**(11):e442.
80. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;**30–31**:493–9.
81. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jun;**3**(6):461–471.
82. Scott KM. Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;**27**(4):289–293.
83. Clavel-Chapelon F, Liere MJ van, Giubout C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 1997 Oct;**6**(5):473–478.
84. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015 Jun;**44**(3):801–809.
85. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. 19th edition. Oslo; 2015. Available from: [http://www.whocc.no/filearchive/publications/2016\\_guidelines\\_web.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf)

86. Andrews G, Jenkins R, World Health Organization. Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse. Management of mental disorders. Darlinghurst, N.S.W. : London: World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse; 1999.
87. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm [Internet]. Geneva; 2000. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66529>
88. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Sep;**32**(9 Suppl):S498-504.
89. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug;**43**(8):1575–1581.
90. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas.* 1977 Jun 1;**1**(3):385–401.
91. 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.
92. Balkau B. Une enquête épidémiologique réalisée à partir d'un réseau de centres d'examens de santé français. (D.E.S.I.R. : Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance) [An epidemiologic survey from a network of French Health Examination Centres, (D.E.S.I.R. : epidemiologic data on the insulin resistance syndrome)]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* 1996 Aug;**44**(4):373–375.
93. D.E.S.I.R. Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance [Internet]. 2014. Available from: <http://cesp.vjf.inserm.fr/desir/>
94. Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab.* 1997 Nov;**23**(5):428–434.
95. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2006 Jul;**29**(7):1619–1625.
96. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004 Jun;**27**(6):1487–1495.
97. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;**285**(19):2486–2497.
98. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;**112**(17):2735–2752.



99. Idler EL, Benyamini Y. Self-Rated Health and Mortality: A Review of Twenty-Seven Community Studies. *J Health Soc Behav.* 1997;**38**(1):21–37.
100. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality Prediction with a Single General Self-Rated Health Question. *J Gen Intern Med.* 2006 Mar 1;**21**(3):267–275.
101. Jylhä M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med.* 2009 Aug;**69**(3):307–316.
102. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;**42**(6):1206–1252.
103. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(34–35):619–25.
104. Rocha Fernandes J da, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jul;**117**:48–54.
105. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2008 Mar;**31**(3):420–426.
106. Knol MJ, Geerlings MI, Egberts ACG, Gorter KJ, Grobbee DE, Heerdink ER. No increased incidence of diabetes in antidepressant users. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Nov;**22**(6):382–386.
107. Atlantis E, Browning C, Sims J, Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA). *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Jul;**25**(7):688–696.
108. Wilkins TL, Sambamoorthi U. Antidepressant use, depression, lifestyle factors, and new-onset diabetes. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 May;**26**(3):159–168.
109. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010 Dec;**33**(12):2611–2616.
110. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. *Diabetologia.* 2012 Jan;**55**(1):63–72.
111. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry.* 2009 May;**166**(5):591–598.
112. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL, et al. Elevated depressive symptoms, antidepressant use, and diabetes in a large multiethnic national sample of postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2011 Nov;**34**(11):2390–2392.
113. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry.* 2011 Nov 15;**70**(10):978–984.

114. Mezuk B, Johnson-Lawrence V, Lee H, et al. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* 2013 Mar;**32**(3):254–263.
115. Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1972;**34**:187–220.
116. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med.* 2004 Dec 30;**23**(24):3803–3820.
117. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika.* 1982 Apr 1;**69**(1):239–241.
118. Khoza S, Barner JC, Bohman TM, Rascati K, Lawson K, Wilson JP. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;**68**(9):1295–1302.
119. Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and the incidence of diabetes in the Black Women's Health Study. *Diabetes Care.* 2014 Aug;**37**(8):2211–2217.
120. Sambamoorthi U, Ma Y, Findley PA, Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries. *J Diabetes.* 2013 Sep;**5**(3):327–335.
121. Verdoux H, Bégaud B. Pharmaco-epidemiology: what do (and don't) we know about utilisation and impact of psychotropic medications in real-life conditions? *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2004 Aug;**185**:93–94.
122. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther.* 2012 Jan;**34**(1):113–123.
123. Puras P, Mitchell PB. Chapter 2 - Antidepressant drugs. In: J.K. Aronson, editor. *Side Effect Drugs Annu* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2014 Jul 10]. p. 27–39. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626356000024>
124. Erenmemisoglu A, Ozdogan UK, Saraymen R, Tutus A. Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic mice. *J Pharm Pharmacol.* 1999 Jun;**51**(6):741–743.
125. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm.* 2011 Jun;**33**(3):484–492.
126. Ye Z, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PloS One.* 2011;**6**(7):e21551.
127. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2014 Jul;**31**(7):773–786.
128. Pyykkönen A-J, Räikkönen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Ann Med.* 2012 May;**44**(3):279–288.

129. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Jun;**227**(3):467–477.
130. Gomez R, Huber J, Tombini G, Barros HMT. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Jan;**34**(1):57–64.
131. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et al. Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Mar;**34**(3):752–762.
132. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2015 Nov 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/>
133. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2005 Apr 16;**365**(9468):1415–1428.
134. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care*. 2003 Apr;**26**(4):1251–1257.
135. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM, San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov;**26**(11):3153–3159.
136. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Apr;**22**(4):486–491.
137. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the united states, 2003-2012. *JAMA*. 2015 May 19;**313**(19):1973–1974.
138. Saylor J, Friedmann E. Biopsychosocial Contributors to Metabolic Syndrome: A Secondary Analysis of 2007-2010 National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Nurs Res*. 2015 Dec;**64**(6):434–443.
139. Chokka P, Tancer M, Yeragani VK. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2006 Nov;**31**(6):414.
140. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry*. 2014 Feb;**75**(2):169–177.
141. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry*. 2014 Aug;**71**(8):889–896.
142. Reedt Dortland AKB van, Giltay EJ, Veen T van, Zitman FG, Penninx BWJH. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jul;**122**(1):30–39.
143. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, et al. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2015 Oct;**14**(3):366–367.

144. Lipsitz SR, Kim K, Zhao L. Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Stat Med.* 1994 Jun 15;**13**(11):1149–1163.
145. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief.* 2011 Oct;(76):1–8.
146. Azevedo Da Silva M, Dugravot A, Balkau B, et al. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol.* 2015 Dec;**44**(6):1927–1940.
147. Ma X, Zhu S. Metabolic syndrome in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes--still a matter of debate? *Eur J Clin Nutr.* 2013 May;**67**(5):518–521.
148. Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* 2011 Feb;**269**(2):127–136.
149. Kazes M, Danion JM, Grangé D, et al. Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J Affect Disord.* 1994 Mar;**30**(3):193–207.
150. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 1988 Oct;**8**(5):323–330.
151. Dryden S, Brown M, King P, Williams G. Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* 1999 Jun;**31**(6):363–366.
152. Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest.* 2008 Jul;**118**(7):2380–2383.
153. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998 Oct 22;**395**(6704):763–770.
154. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000 Apr 6;**404**(6778):661–671.
155. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;**334**(5):292–295.
156. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;**82**(2):579–584.
157. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem.* 2014 Jan;**60**(1):44–52.
158. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul 3;**116**(1):39–48.
159. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care.* 2006 Mar;**29**(3):679–684.

160. Liu J, Fox CS, Hickson DA, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;**95**(12):5419–5426.
161. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;**81**(6):1330–1334.
162. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gen Med.* 2009 Dec;**6**(4):522–543.
163. Vernay M, Salanave B, Peretti C de, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health.* 2013 Dec;**58**(6):855–864.
164. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2011 Mar;**36**(2):87–113.
165. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010 May;**15**(5):473–500.

# ANNEXES



## ÉPISODE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ (EDC) : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ADAPTÉS du DSM-IV-TR\*

		OUI	NON
<b>A/ Symptômes généraux</b>			
<b>Présence de 5 des 9 symptômes suivants pendant une même période de 2 semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur du patient. Présence d'au moins 1 des 2 premiers symptômes (ci-dessous en gras).</b>			
1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet <i>(ex. pleure)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours <i>(signalée par le sujet ou observée par les autres)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<i>(Si aucun de ces 2 symptômes n'est présent, il ne s'agit pas d'un EDC)</i>			
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime <i>(ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %)</i> , ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours <i>(constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée <i>(qui peut être délirante)</i> presque tous les jours <i>(pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours <i>(signalée par le sujet ou observée par les autres)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Pensées de mort récurrentes <i>(pas seulement une peur de mourir)</i> , idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Nombre de « oui »</b> →	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>		
<b>B/ Présence des 4 critères obligatoires suivants :</b>			
1. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte <i>(associant EDC et épisode maniaque)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance <i>(ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament)</i> , ou d'une affection médicale générale <i>(ex. hypothyroïdie)</i> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Nombre de « oui »</b> →	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>		

### Confirmation du diagnostic et évaluation de la sévérité de l'EDC

		OUI	NON
<b>Le diagnostic de l'EDC est confirmé si les conditions suivantes sont réunies :</b>			
Le nombre de « oui » aux <b>symptômes généraux A/</b> est au moins égal à 5 .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le nombre de « oui » aux <b>2 premiers symptômes généraux A/ en gras</b> est au moins de 1 .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le nombre de « oui » aux <b>critères B/</b> est égal à 4 .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### L'évaluation de la sévérité de l'EDC : elle est fondée sur le nombre de symptômes, leur sévérité et le degré d'incapacité fonctionnelle et de souffrance :

- Présence de 5 ou 6 **symptômes généraux A/** accompagnée soit :
  - d'une incapacité fonctionnelle légère
  - d'une capacité fonctionnelle normale mais au prix d'efforts importants et inhabituels
 → EDC léger
- Présence de pratiquement tous les **symptômes généraux A/** accompagnée d'une incapacité nette observable  
(ex. incapacité de travailler ou de prendre soin de ses enfants) → EDC sévère
- Niveau intermédiaire pour le nombre de **symptômes généraux A/** et la capacité fonctionnelle → EDC modéré

\* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revision 4.







Original article

## Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, $\beta$ -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort

Marine Azevedo Da Silva,<sup>1,2\*</sup> Aline Dugravot,<sup>1,2</sup> Beverley Balkau,<sup>1,2</sup>  
Ronan Roussel,<sup>3,4,5</sup> Frédéric Fumeron,<sup>4,5</sup> Alexis Elbaz,<sup>1,2</sup>  
Marianne Canonico,<sup>1,2</sup> Archana Singh-Manoux,<sup>1,2,6</sup>  
Hermann Nabi<sup>1,2</sup> and the D.E.S.I.R. Study Group

<sup>1</sup>INSERM, U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, F-94807, Villejuif, France, <sup>2</sup>University Paris Sud 11, UMRS 1018, F-94807 Villejuif, France, <sup>3</sup>Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, DHU FIRE, Hôpital Bichat Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, <sup>4</sup>INSERM, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France, <sup>5</sup>Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UFR de Médecine, Paris, France and <sup>6</sup>Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

\*Corresponding author. INSERM, U.1018, Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 VILLEJUIF CEDEX, France. E-mail: marine.azevedo@inserm.fr

Accepted 17 July 2015

### Abstract

**Background:** Use of antidepressants is seen to be a risk factor for type 2 diabetes, even though the underlying mechanisms remain unclear. We examined whether antidepressant use was associated with change in fasting plasma glucose, glycated haemoglobin (HbA1c),  $\beta$ -cell function (HOMA2-%B) and insulin sensitivity (HOMA2-%S) over time.

**Methods:** Participants in the French D.E.S.I.R. cohort study included over 4700 men (48.1%) and women, free of diabetes, aged 30–65 years at baseline in 1994–96 (D.E.S.I.R. 0), who were followed for 9 years at 3-yearly intervals (D.E.S.I.R. 3, 1997–99; 6, 2000–02; 9, 2003–05). Antidepressant use, fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S were assessed concurrently at four medical examinations. Linear mixed models were used to examine the cross-sectional and longitudinal associations of time-dependent antidepressant use with changes in these four biological parameters.

**Results:** Mean fasting plasma glucose and HbA1c increased whereas HOMA2-%B and HOMA2-%S decreased over the follow-up. In a fully adjusted model, there were no differences in: mean fasting plasma glucose ( $\beta = 0.01$  mmol/l,  $P = 0.702$ ); HbA1c ( $\beta = 0.01$  %,  $P = 0.738$ ); HOMA2-%B ( $\beta = 0.00$ ,  $P = 0.812$ ); or HOMA2-%S ( $\beta = -0.01$ ,  $P = 0.791$ ) at baseline (1994–96) between antidepressant users and non-users. The interaction term with

time also suggested no differences in the annual change in: fasting plasma glucose ( $\beta = 0.00$  mmol/l,  $P = 0.322$ ); HbA1c ( $\beta = 0.00$  %,  $P = 0.496$ ); HOMA2-%B ( $\beta = 0.00$ ,  $P = 0.609$ ); or HOMA2-%S ( $\beta = 0.00$ ,  $P = 0.332$ ) between antidepressant users and non-users. Similar associations were observed in analyses of type and cumulative use of antidepressants over follow-up.

**Conclusion:** Our longitudinal data show that use of antidepressants is not associated with altered glucose metabolism, suggesting that the association between antidepressant use and diabetes reported by previous studies may not be causal. Detection bias or clinical ascertainment bias may account for much of this apparent association.

**Key words:** Antidepressant, fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B, HOMA2-%S, glucose dysregulation, prospective study, cohort study

#### Key Messages

- In a large prospective observational cohort of over 4700 participants, use of antidepressants was not associated with change in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S over time.
- These results suggest that antidepressant use might not cause diabetes.
- This association might reflect biases such as detection bias or clinical ascertainment bias.

## Introduction

Antidepressants are among the most frequently prescribed medications in industrialized countries.<sup>1–3</sup> According to the National Center for Health Statistics (NCHS), the rate of antidepressant use among persons of all ages in the USA increased by nearly 400% from 1988–94 through 2005–08.<sup>4</sup> Antidepressants were the third most common prescription drugs taken by Americans of all ages, and most frequently used by persons aged 18–44 years in 2005–08.<sup>5</sup> In France (2010), antidepressant consumption was 50 Defined Daily Dose per 1000 people per day according to data from the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), and this figure was close to the average consumption in 23 OECD countries.<sup>3</sup> Successive French health surveys show an increase in antidepressant consumption.<sup>6–9</sup> The percentage of antidepressant users has been estimated to be between 6.0 and 9.6%, equivalent of 3 to 5 million people.<sup>7,8</sup> The increasing use of antidepressants has led to concerns about their safety in the general population.<sup>10–13</sup>

One of the recent concerns of antidepressant use relates to type 2 diabetes. Several,<sup>14–18</sup> but not all studies,<sup>19,20</sup> suggested an association between antidepressant use and the risk of type 2 diabetes. A longitudinal analysis of three cohorts of more than 160 000 US adults followed for 12–16 years found that antidepressant users had a 68% increase in risk of type 2 diabetes compared with non-users.<sup>14</sup> In the Black Women's Health study, antidepressant use was associated with the risk of diabetes.<sup>16</sup>

Nonetheless, the causal nature of this association remains debated and has been the subject of much research. A recent longitudinal study of more than 5400 British adults found baseline antidepressant use to be associated with incident physician-diagnosed diabetes, but not with incident study screen-detected diabetes.<sup>19</sup> The authors invoked detection bias as a possible explanation for the antidepressant-diabetes link.<sup>19</sup> A similar pattern was found in a cross-sectional study using data from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey.<sup>20</sup>

Type 2 diabetes is characterized by impaired  $\beta$ -cell function and reduced insulin sensitivity which lead to high glucose levels. We hypothesize that if antidepressant use is causally related to diabetes, then it should also be associated with impaired  $\beta$ -cell function, reduced insulin sensitivity and glucose dysregulation. Few studies have examined this relationship, and the results are inconsistent.<sup>19,21–26</sup> In a meta-analysis of five randomized placebo-controlled trials, fluoxetine therapy in adults with type 2 diabetes led to a decrease in fasting plasma glucose and HbA1c.<sup>23</sup> Conversely, two large cross-sectional studies found no association of antidepressant use with fasting plasma glucose or HbA1c,<sup>25,26</sup> and a longitudinal analysis of data from the Whitehall II Study showed no association of antidepressant use with fasting glucose trajectories over an 18-year follow-up.<sup>19</sup>

The main limitations of some of these previous studies included their cross-sectional or case report design, the focus

on antidepressant use without considering the type of medication, the infrequent consideration of change in use of antidepressants over the follow-up and the use of administrative databases with incomplete adjustment for confounders.

In the French D.E.S.I.R. cohort study, we examined the association between antidepressant use and changes in fasting plasma glucose, glycated haemoglobin (HbA1c),  $\beta$ -cell function (HOMA2-%B) and insulin sensitivity (HOMA2-%S) using repeated data on these markers over a 9-year follow-up while taking into account the type of medications.

## Methods

### Study population

The D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) cohort study was set up in 1994–96 (D.E.S.I.R. 0, D0) on 5212 subjects (2576 men and 2636 women). Participants aged 30–65 years were recruited from volunteers who were offered periodic health examinations in 10 health examination centres in western France.<sup>27</sup> Four health examinations were conducted in 1994–96 (D0), 1997–99 (D3), 2000–02 (D6) and 2003–05 (D9) with a systematic collection of biological, clinical, personal and administrative data. Of the 5212 volunteers who participated, 3987 were followed over 9 years. The protocol was approved by the CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes pour le Recherche Biomédicale) of Bicêtre Hospital and all participants signed a statement of informed consent. The study samples available for the analyses of fasting plasma glucose, HbA1c,  $\beta$ -cell function (HOMA2-%B) and insulin sensitivity (HOMA2-%S) are presented in Figure 1. Analyses were restricted to participants who were free of diabetes and who did not develop diabetes over the follow-up. Compared with participants included in the analyses, those not in the analyses were more likely to be men, older and non-worker, but there was no difference in marital status or education.

### Measurements

#### Antidepressant use

At each health examination, data on current medication use (generic name and/or brand name), including antidepressants, was provided by the participants in the section of the self-administered questionnaire: 'If you take regular medication for a month or more, record them'. It was checked by a physician at the clinic visit and coded using a transcription established by the health examination centre of Nancy (France). Antidepressants included: monoamine oxidase inhibitors (MAOIs: iproniazide, nialamide, tolaxatone, selegiline, maclobemide); imipramine type

(imipramine, clomipramine, trimipramine, desipramine, propizipine, amitriptyline, doxepine, maprotiline, dosulepine, amoxapine); selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs: sertraline, citalopram, fluoxetine chlorhydrate, fluvoxamine, paroxetine; only available at D3, D6 and D9 as they were not prescribed in France at D0); and other antidepressants (perphenazine, viloxazine, carpipramine, amineptine, indalpine, medifoxamine, tianeptine, mianserine, milnacipran, venlafaxine, mirtazapine). For each data collection phase, a binary variable indicating 'antidepressant use' was created. We also created a five-category variable: (1) participants not reporting antidepressants use; (2) use of 'imipramine type' antidepressants only; (3) use of 'SSRIs' only; (4) use of 'other' antidepressants only; and (5) 'mixed' group (use of a combination of antidepressants).

#### Fasting plasma glucose, HbA1c, $\beta$ -cell function and insulin sensitivity

The biochemical measurements were undertaken at laboratories located in four French cities: Blois, Chartres, La Riche and Orléans.

At each screening, fasting plasma glucose was measured by the glucose oxidase method, applied to fluoro-oxalated plasma using a Technicon RA100 (Bayer Diagnostics, Puteaux, France) or a Specific or a Delta device (Konelab, Evry, France). HbA1c was assayed by an L9100 automated high-performance liquid chromatography ion-exchange analyser (Hitachi/Merck-VWR, Fontenay-sous-Bois, France) or a DCA 2000 automated immunoassay system (Bayer Diagnostics, Puteaux, France). To take into account differences between and within laboratories over the four triennial examinations, these data were standardized.

HOMA2-%B ( $\beta$ -cell function) and HOMA2-%S (insulin sensitivity) were calculated with the Homeostasis Model Assessment 2 (HOMA2) calculator version 2.2 [<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>] using fasting plasma glucose (acceptable range 3–25 mmol/l) and fasting plasma insulin (acceptable range 20–300 pmol/l).<sup>28</sup>

#### Covariates

Sociodemographic characteristics included sex, age, marital status (married/cohabiting vs other), education (university degree, higher secondary school or lower than higher secondary school) and employment status (working vs non-working). Smoking, alcohol consumption (glasses of wine, beer, cider and spirits per day) and physical activity were assessed using a self-administered questionnaire. Smoking was categorized as non-smokers, ex-smokers and smokers. Alcohol consumption, in grams of alcohol per day, was categorized as none, moderate (1–30 g/day for men, 1–20 g/day for women) and heavy (> 30 g/day for men, > 20 g/day for women). For physical activity, participants responded to a

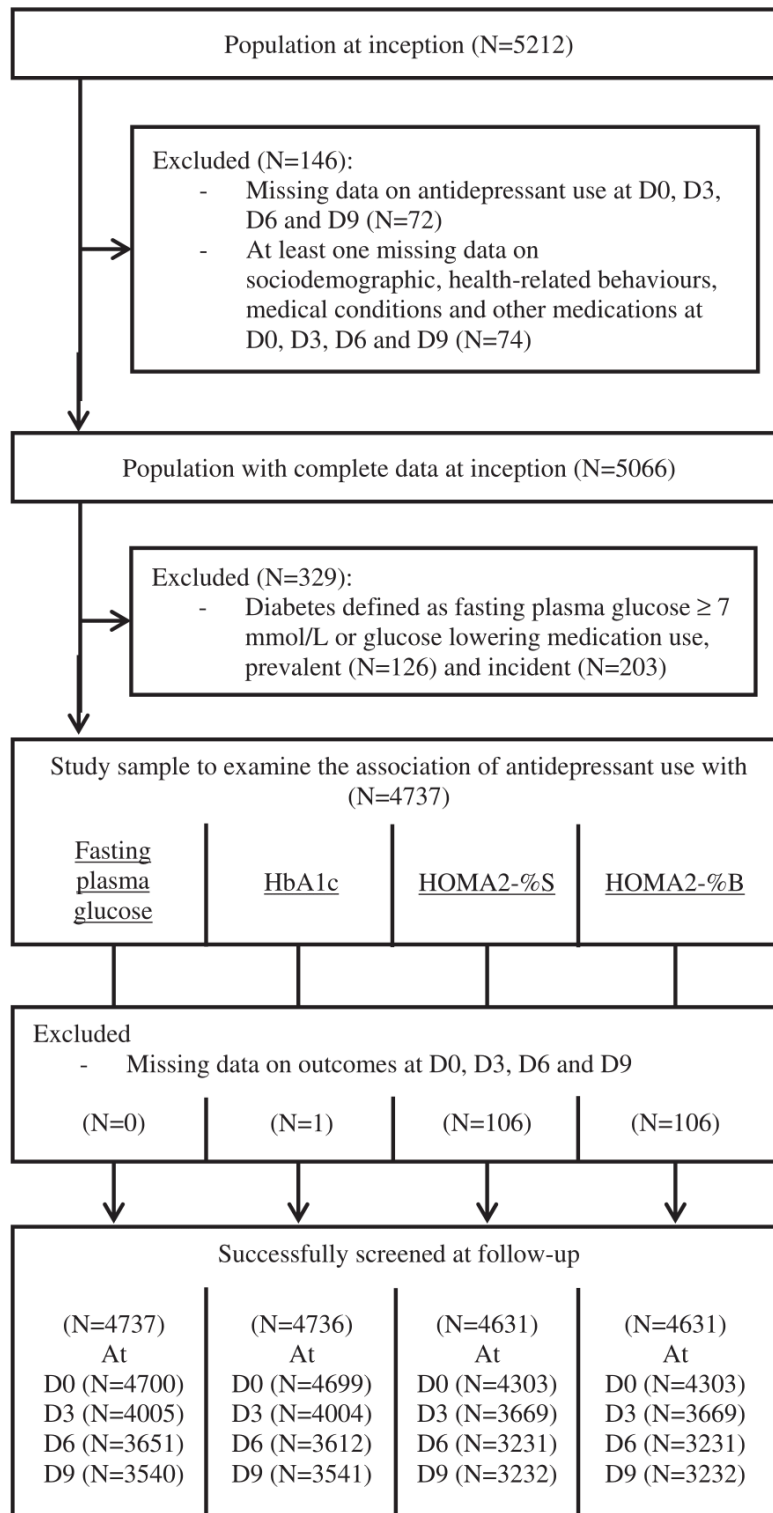


Figure 1. Flow diagram for fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S analyses.

three-item questionnaire on usual intensity of physical activity at work and at home (low, moderate, high, intense) and the weekly frequency of physical activity practised alone or in a sporting club (never, less than once per week, once or twice per week, more than twice per week). Participants were then categorized into three groups: none/low, moderate or intense physical activity. Weight and height were measured in lightly clad participant and body-mass index (BMI) was calculated as  $\text{kg/m}^2$  and categorized as  $< 18.5$ ,  $[18.5; 25.0)$ ,  $[25.0; 30.0)$  and  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Other covariates were: self-rated health (good vs suboptimal); stressful life events ['In the last 12 months, have you been affected by a serious event (divorce, separation, death of a close, job loss...)?' yes or no]; hypertension (systolic/diastolic blood pressure of at least 140/90 mmHg or being on antihypertensive medication); family history of diabetes; and use of medications including lipid-lowering, minor tranquillizer, neuroleptic, hypnotic and sedative drugs. All covariates were assessed repeatedly over the follow-up at each wave of data collection except for sex, age and education estimated at baseline.

### Statistical analysis

Differences in baseline characteristics of the participants by antidepressant medication use over D0 to D9 were assessed using chi-square tests or one-way ANOVA. HOMA2-%B and HOMA2-%S were natural log-transformed due to their skewed distribution.

Linear mixed models<sup>29</sup> were used to estimate the cross-sectional and longitudinal associations of antidepressant medication use (modelled as a time-dependent variable, based on four assessments: D0, D3, D6 and D9) with fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S (four assessments, D0, D3, D6 and D9). Mixed models use all available data over the follow-up, take into account the fact that repeated measures on the same individual are correlated with each other and can handle missing data. In these analyses, both the intercept and the slope (modelled using a linear term) were fitted as random effects, allowing individual differences at baseline and over the course of the follow-up. The analyses were adjusted for potentially confounding variables selected based on the literature and formal bivariate analyses. These confounders included sex, age, marital status, education, employment status, alcohol use, smoking, BMI, physical activity, self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquillizer medication use, neuroleptic medication use, hypnotic medication use, sedative medication use and all relevant interactions between covariates and time (considered relevant at  $P \leq 0.1$ ). These measures were used as time-varying

covariates in the analysis. The three-way interactions between sex, time and antidepressant use suggested no sex differences in change over time in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S, leading us to combine men and women in the analysis.

### Sensitivity analysis

As part of sensitivity analysis, we first examined in individuals without diabetes, the association of cumulative use of antidepressants over D0 and D3 with change in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S (using three assessments only, D3, D6 and D9). In order to do this, we created a four-category variable for 'antidepressant medication use' at D0 and D3 as: (1) 'no'; (2) 'only at D0'; (3) 'only at D3'; and (4) 'at D0 and D3'. Second, we examined the association of cumulative antidepressant use between D0, D3, D6 and D9 with change in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S over the same period. We created a three-category variable defined as: (1) 'never-users' of antidepressants; (2) 'episodic users', people who used antidepressants at one, two or three examinations; and (3) 'chronic users' for those who used antidepressants at the four examinations.

Statistical analyses were conducted using STATA (version 13, Stata Corp., College Station, TX, USA) and all tests were two-sided.

## Results

Baseline characteristics of the 4700 participants free of diabetes and with complete data on all 18 covariates, as a function of antidepressant use between D0 and D9, are presented in [Table 1](#). A total of 527 (11.2%) participants reported using antidepressants at least once. Among them, 347 (65.8%) reported taking antidepressants at one phase, 88 (16.7%) at two phases, 52 (9.9%) at three phases and 40 (7.6%) during the entire follow-up.

### Antidepressant use and fasting plasma glucose

Analyses in which antidepressant use was treated as a binary variable are based on 4737 participants, including 4657 non-users and 514 users (these categories are mutually non-exclusive). Analyses in which antidepressant use was considered as a five-category variable are based on 4736 participants, including 4657 non-users, 120 imipramine type users, 201 SSRI users, 276 other antidepressant users and 15 mixed antidepressant users (these categories are mutually non-exclusive).

In cross-sectional analysis ([Figure 2a](#)) adjusted for socio-demographic factors (model 1), mean fasting plasma glucose was 5.20 mmol/l [95% confidence interval (CI) 5.16, 5.23]

**Table 1.** Baseline characteristics of participants of the D.E.S.I.R. study<sup>a</sup> (1994–96) by antidepressant use over D0–D9 (1994–2005)

Variables	Antidepressant use over D0–D9				P-value
	Never (N = 4173)		At least once (N = 527)		
Sex					<0.001
Men	2111	(50.6)	152	(28.8)	
Women	2062	(49.4)	375	(71.2)	
Age groups (years)					<0.001
30–38	1158	(27.7)	94	(17.8)	
39–46	1054	(25.3)	150	(28.5)	
47–55	961	(23.0)	163	(30.9)	
56–65	1000	(24.0)	120	(22.8)	
Marital status					0.037
Married/cohabiting	3455	(82.8)	417	(79.1)	
Other	718	(17.2)	110	(20.9)	
Education					0.045
University degree	949	(22.7)	101	(19.2)	
Higher secondary school	1436	(34.4)	172	(32.6)	
Lower than higher secondary school	1788	(42.9)	254	(48.2)	
Employment status					0.001
Working	3090	(74.0)	354	(67.2)	
Non-working	1083	(26.0)	173	(32.8)	
Alcohol use					<0.001
None	1020	(24.4)	181	(34.4)	
Moderate	2088	(50.1)	204	(38.7)	
Heavy	1065	(25.5)	142	(26.9)	
Smoking					<0.001
Non smokers	2148	(51.5)	303	(57.5)	
Ex-smokers	1138	(27.3)	97	(18.4)	
Smokers	887	(21.2)	127	(24.1)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )					0.015
< 18.5	88	(2.1)	18	(3.4)	
18.5–25.0	2414	(57.8)	325	(61.7)	
25.0–30.0	1360	(32.6)	140	(26.6)	
≥ 30.0	311	(7.5)	44	(8.3)	
Physical activity					0.604
None/low	868	(20.8)	109	(20.7)	
Moderate	2239	(53.7)	273	(51.8)	
Intense	1066	(25.5)	145	(27.5)	
Self-rated health					<0.001
Suboptimal	931	(22.3)	212	(40.2)	
Good	3242	(77.7)	315	(59.8)	
Stressful life events (past 12 months)					<0.001
No	3267	(78.3)	357	(67.7)	
Yes	906	(21.7)	170	(32.3)	
Family history of diabetes					0.732
No	3379	(81.0)	430	(81.6)	
Yes	794	(19.0)	97	(18.4)	
Hypertension					0.419
No	2721	(65.2)	353	(67.0)	
Yes	1452	(34.8)	174	(33.0)	
Lipid-lowering medication use					0.332
No	3888	(93.2)	485	(92.0)	
Yes	285	(6.8)	42	(8.0)	
Minor tranquillizer use					<0.001
No	3952	(94.7)	371	(70.4)	

(continued)

**Table 1.** Continued

Variables	Antidepressant use over D0-D9				P-value
	Never (N = 4173)		At least once (N = 527)		
Neuroleptic use					
Yes	221	(5.3)	156	(29.6)	<0.001
No	4148	(99.4)	491	(93.2)	
Hypnotic use					
Yes	25	(0.6)	36	(6.8)	<0.001
No	4097	(98.2)	486	(92.2)	
Sedative use					
Yes	76	(1.8)	41	(7.8)	<0.001
No	4127	(98.9)	505	(95.8)	
Fasting plasma glucose (N = 4700)	Mean (SD)	5.25 (0.51)	5.20 (0.48)		0.047
HbA1c (N = 4699)	Mean (SD)	5.41 (0.39)	5.40 (0.40)		0.752
HOMA2-%B (log) (N = 4303)	Mean (SD)	4.41 (0.3)	4.42 (0.28)		0.315
HOMA2-%S (log) (N = 4303)	Mean (SD)	4.67 (0.44)	4.69 (0.42)		0.608

Data are number (%), unless otherwise stated. Results are of participants with no missing data at baseline.

SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Participants free of diabetes.

in the reference group (men aged between 30 and 38 years, married/cohabiting, with university degrees and in employment). There was no difference in mean fasting plasma glucose (difference in mean = 0.0 mmol/l; 95% CI -0.05, 0.05;  $P = 0.946$ ) between antidepressant medication users and non-users at baseline. A similar pattern of associations was observed when antidepressant types were considered.

In longitudinal analysis (Figure 2b), after adjustment for the socio-demographic factors (model 1), mean fasting plasma glucose increased over the follow-up (0.02 mmol/l per year; 95% CI 0.01, 0.02;  $P < 0.001$ , in the reference group). This increase was similar in antidepressant users and non-users (difference in annual change = 0.00 mmol/l; 95% CI -0.01, 0.01;  $P = 0.909$ ). A similar pattern was observed when antidepressant types were considered. These results remained unchanged after adjustment for health-related behaviours (model 2), medical conditions and other medications (model 3).

#### Antidepressant medication use and HbA1c

Analyses in which antidepressant use was treated as a binary variable are based on 4736 participants, including 4655 non-users and 511 users (these categories are mutually non-exclusive). Those in which antidepressant use was considered as a five-category variable are based on 4735 participants, including 4655 non-users, 119 imipramine type users, 200 SSRI users, 274 other antidepressant users and 15 mixed antidepressant users (these categories are mutually non-exclusive).

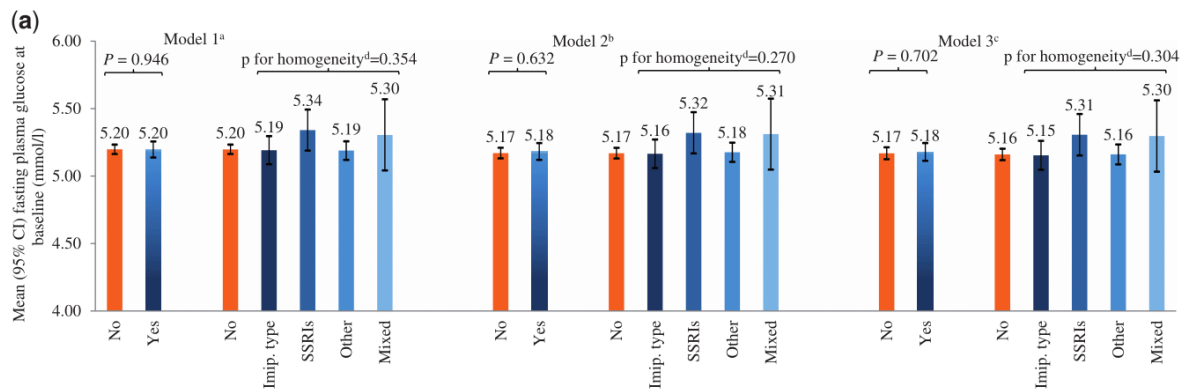
In cross-sectional analysis (Figure 3a), after adjustment for the socio-demographic factors (model 1), mean HbA1c was 5.31% (95% CI 5.28, 5.33) in the reference group. Mean HbA1c at baseline was similar in antidepressant users and non-users (difference in mean = 0.02%; 95% CI (-0.02, 0.04);  $P = 0.616$ ). The results did not differ when antidepressant types were considered.

In longitudinal analysis adjusted for socio-demographic factors (model 1), mean HbA1c increased over the follow-up (Figure 3b, 0.01% per year; 95% CI 0.00, 0.01;  $P < 0.001$ ). The increase in HbA1c was similar in antidepressant users and non-users (difference in annual increase = 0.00%; 95% CI -0.01, 0.00;  $P = 0.720$ ). A similar pattern was observed when antidepressant types were considered. Adjustment for health-related behaviours (model 2), medical conditions and other medications (model 3) did not change the results substantially.

#### Antidepressant medication use and HOMA2-%B and HOMA2-%S

Analyses in which antidepressant use was treated as a binary variable are based on 4631 participants, including 4540 non-users and 479 users (these categories are mutually non-exclusive). Those in which antidepressant use was considered as a five-category variable are based on 4630 participants, including 4540 non-users, 116 imipramine type users, 181 SSRI users, 252 other antidepressant users and 14 mixed antidepressant users (these categories are mutually non-exclusive).





**Figure 2a.** Mean fasting plasma glucose (mmol/l) at baseline according to antidepressant use.

Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4737 participants ( $N_{No} = 4657$ ,  $N_{Yes} = 514$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4736 participants ( $N_{No} = 4657$ ,  $N_{Impip.type} = 120$ ,  $N_{SSRIs} = 201$ ,  $N_{Other} = 276$ ,  $N_{Mixed} = 15$ ; these categories are mutually non-exclusive).

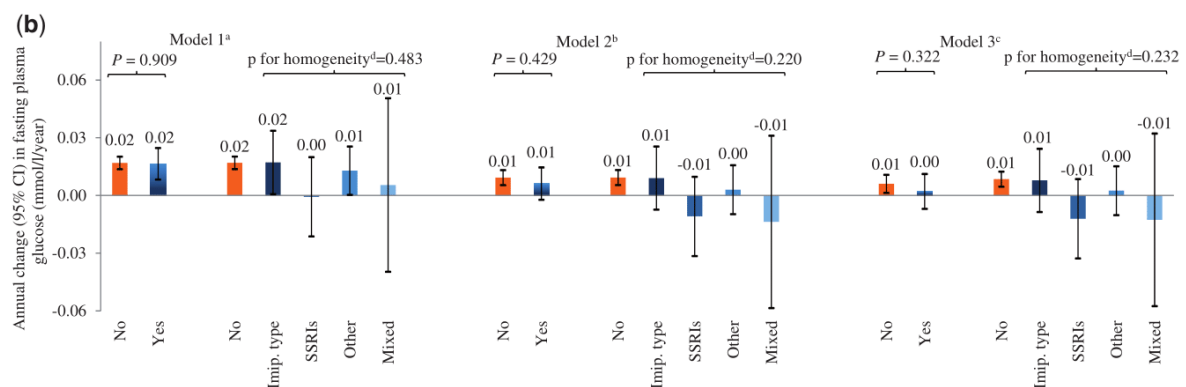
Impip, imipramine.

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.



**Figure 2b.** Change in fasting plasma glucose (mmol/l/year) over 9 years of follow-up (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05) according to antidepressant use (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05).

Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4737 participants ( $N_{No} = 4657$ ,  $N_{Yes} = 514$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4736 participants ( $N_{No} = 4657$ ,  $N_{Impip.type} = 120$ ,  $N_{SSRIs} = 201$ ,  $N_{Other} = 276$ ,  $N_{Mixed} = 15$ ; these categories are mutually non-exclusive).

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

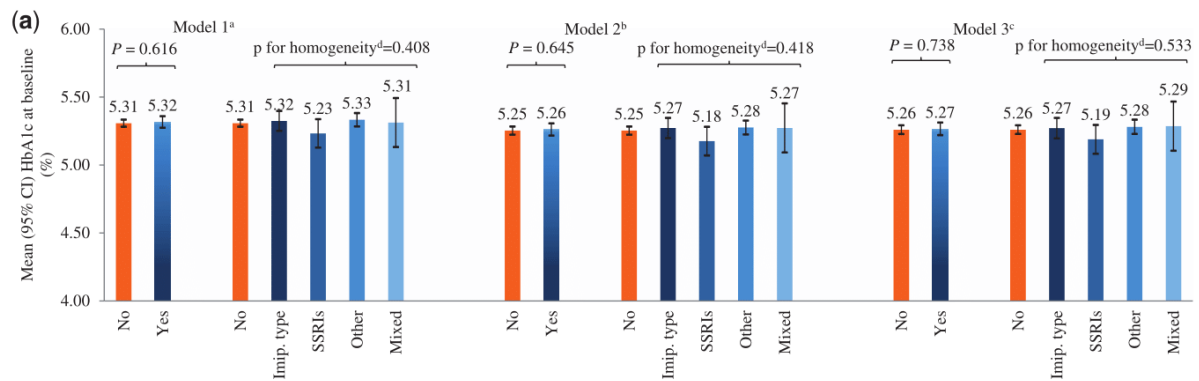
<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.

Mean HOMA2-%B and HOMA2-%S decreased over the follow-up. There was no difference in mean HOMA2-%B (difference in mean = 0.00; 95% CI -0.03, 0.03;  $P = 0.931$ ) and HOMA2-%S (difference in mean = -0.01; 95% CI -0.06, 0.04;  $P = 0.775$ ) at baseline between antidepressant users and non-users (Tables 4a and 5a). The interaction term with time also

suggested no differences in the change of HOMA2-%B (difference in annual change = 0.00; 95% CI -0.01, 0.00;  $P = 0.907$ ) and HOMA2-%S (difference in annual change = 0.00; 95% CI -0.01, 0.01;  $P = 0.660$ ) between antidepressant users and non-users (Tables 4b and 5b). Analyses by types of antidepressants use led to similar results.



**Figure 3a.** Mean HbA1c (%) at baseline according to antidepressant use.

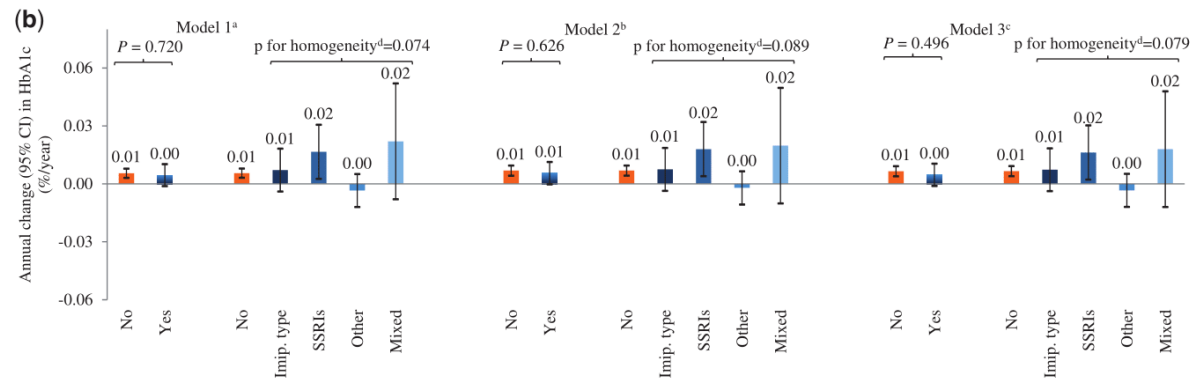
Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4736 participants ( $N_{No} = 4655$ ,  $N_{Yes} = 511$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4735 participants ( $N_{No} = 4655$ ,  $N_{Impip.type} = 119$ ,  $N_{SSRIs} = 200$ ,  $N_{Other} = 274$ ,  $N_{Mixed} = 15$ ; these categories are mutually non-exclusive).

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.



**Figure 3b.** Change in HbA1c (%/year) over 9 years of follow-up (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05) according to antidepressant use (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05).

Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4736 participants ( $N_{No} = 4655$ ,  $N_{Yes} = 511$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4735 participants ( $N_{No} = 4655$ ,  $N_{Impip.type} = 119$ ,  $N_{SSRIs} = 200$ ,  $N_{Other} = 274$ ,  $N_{Mixed} = 15$ ; these categories are mutually non-exclusive).

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.

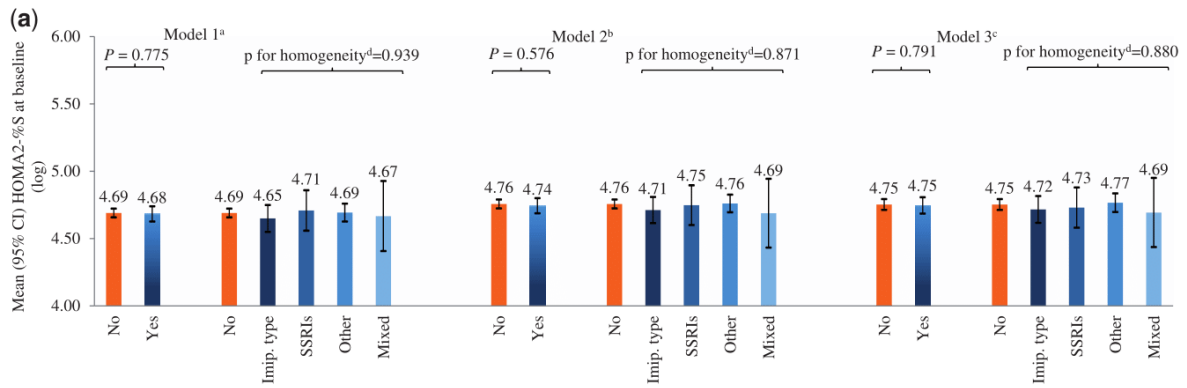
### Sensitivity analysis

The results with antidepressant use, considered as a cumulative measure over D0–D3 and as cumulative use between D0, D3, D6 and D9, were similar to the main analysis for both cross-sectional and longitudinal analyses (Supplementary Tables 1, 2, 3 and 4, available as Supplementary data at *IJE* online).

### Discussion

#### Summary of findings

Based on a large cohort of over 4700 people free of diabetes, we examined the association between antidepressant medication use and changes over a 9-year follow-up in four markers of insulin-glucose metabolism: fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin



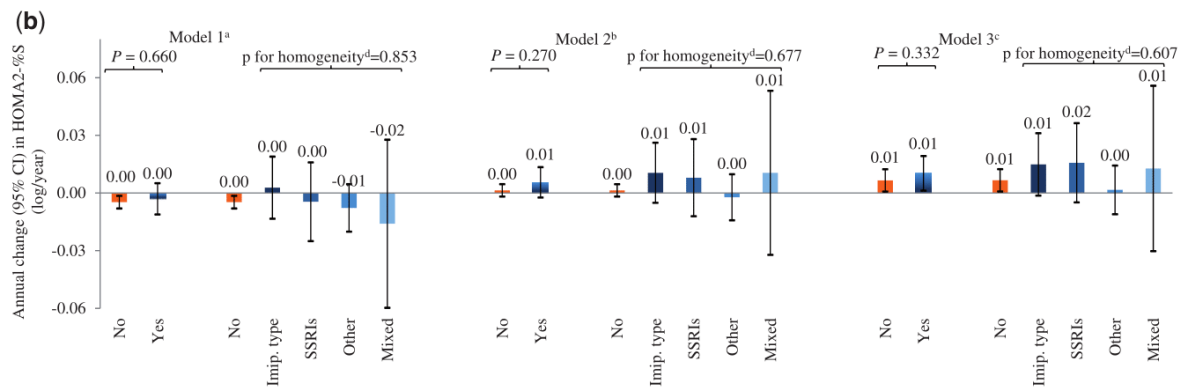
**Figure 4a.** Mean HOMA2-%S (log) at baseline according to antidepressant use. Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4631 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Yes} = 479$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4630 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Impip.type} = 116$ ,  $N_{SSRIs} = 181$ ,  $N_{Other} = 252$ ,  $N_{Mixed} = 14$ ; these categories are mutually non-exclusive).

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.



**Figure 4b.** Change in HOMA2-%S (log/year) over 9 years of follow-up (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05) according to antidepressant use (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05).

Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4631 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Yes} = 479$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4630 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Impip.type} = 116$ ,  $N_{SSRIs} = 181$ ,  $N_{Other} = 252$ ,  $N_{Mixed} = 14$ ; these categories are mutually non-exclusive).

<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.

<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.

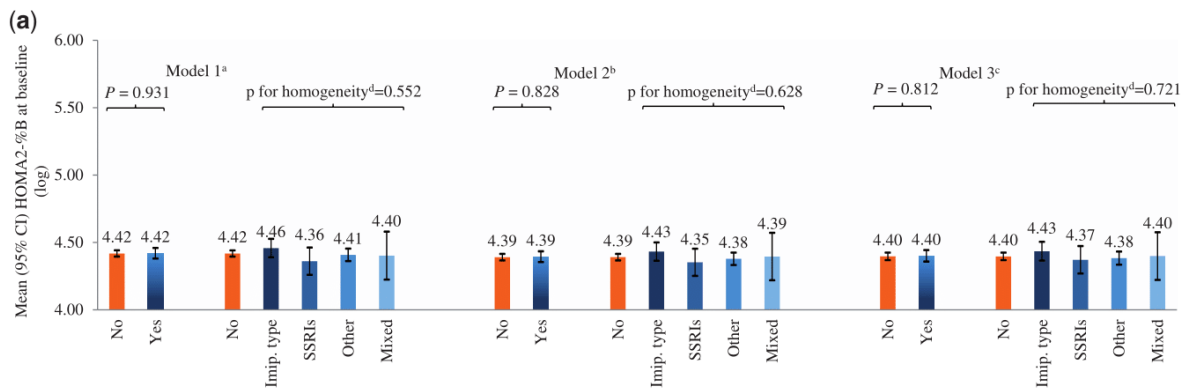
<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.

sensitivity. After adjustment for a wide range of potential confounders, we found no differences in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S between antidepressant users and non-users at the start of the follow-up. Mean fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S changed over time, but this change was similar in antidepressant users and non-users. Results were

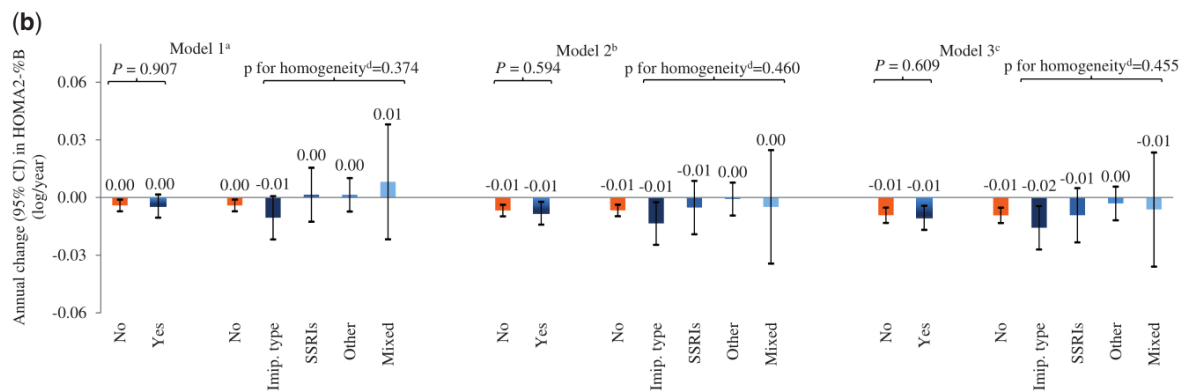
similar using type and cumulative use of antidepressants in the analysis.

### Results in the context of the literature

To the best of our knowledge, the present study is one of the first large observational, longitudinal cohort studies to



**Figure 5a.** Mean HOMA2-%B (log) at baseline according to antidepressant use. Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4631 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Yes} = 479$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4630 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Imp.type} = 116$ ,  $N_{SSRIs} = 181$ ,  $N_{Other} = 252$ ,  $N_{Mixed} = 14$ ; these categories are mutually non-exclusive).  
<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.



**Figure 5b.** Change in HOMA2-%B (log/year) over 9 years of follow-up (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05) according to antidepressant use (four assessments, 1994–96, 1997–99, 2000–02 and 2003–05). Analyses with antidepressant use as binary variable are based on 4631 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Yes} = 479$ ; these categories are mutually non-exclusive). Those with antidepressant use as five-category variable are based on 4630 participants ( $N_{No} = 4540$ ,  $N_{Imp.type} = 116$ ,  $N_{SSRIs} = 181$ ,  $N_{Other} = 252$ ,  $N_{Mixed} = 14$ ; these categories are mutually non-exclusive).  
<sup>a</sup>Model 1: adjusted for sex, age groups, marital status, education, employment status and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>b</sup>Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>c</sup>Model 3: model 2 adjusted for self-related health, stressful life events, family history of diabetes, hypertension, lipid-lowering medication use, minor tranquilizer use, neuroleptic use, hypnotic use and sedative use and all significant interaction between these covariates and time.  
<sup>d</sup>Test for homogeneity among different pharmacological classes.

examine the biological plausibility of the relationship between antidepressant use and diabetes by studying the association between antidepressant use and changes in two markers of glucose dysregulation over an extended period of time. Findings of previous studies are inconsistent, and our findings do not support some of those from previous studies.<sup>22–24</sup> Khoza and Barner described the demographic and clinical characteristics of published glucose

dysregulation case reports following the initiation of antidepressant medications. Out of the 17 case reports reviewed, 9 cases were hyperglycaemic (following a treatment with clomipramine, fluvoxamine, imipramine, mianserin, mirtazapine, paroxetine, or sertraline) and 8 hypoglycaemic (following a treatment with doxepine, fluoxetine, imipramine, nefazodone, nortriptyline, maprotiline or sertraline).<sup>22</sup> A meta-analysis of five randomized placebo-controlled trials

showed that fluoxetine therapy in adults with type 2 diabetes led to decrease in fasting plasma glucose and HbA1c compared with placebo.<sup>23</sup> As part of a Cochrane review on psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus, a meta-analysis of five trials indicated a beneficial effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) vs placebo on glycaemic control (HbA1c).<sup>24</sup> Our findings are consistent with results of previous studies that examined the association of antidepressants (without considering types of drugs)<sup>19,25,26</sup> or specific antidepressants<sup>30</sup> with fasting plasma glucose and/or HbA1c. One cross-sectional study of 4428 adults found no association between fasting plasma glucose and antidepressant use.<sup>25</sup> Another large cross-sectional study found antidepressant use not to be associated with increased levels of fasting plasma glucose and HbA1c.<sup>26</sup> Furthermore, animal models have shown that imipramine and clonazepam do not influence fasting glucose.<sup>30</sup> Finally, a longitudinal study showed no effect of antidepressant use on fasting glucose trajectories over an 18-year follow-up; continued antidepressant use was not associated with greater increase in fasting plasma glucose over time.<sup>19</sup> Compared with that study, the present one considered four markers of insulin-glucose metabolism and took into account the type of antidepressant and change in use over time.

### Interpretation of findings

Our study did not show an association between antidepressant use and changes in fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S, therefore suggesting that the association between antidepressant medication use and type 2 diabetes<sup>14–17,31</sup> may not be causal. Instead, it may be due to detection bias, given that individuals on antidepressants are likely to have a greater number of contacts with healthcare professionals, which in turn increases their likelihood of being diagnosed for other diseases, particularly asymptomatic diseases such as type 2 diabetes.<sup>19,20,32</sup>

Antidepressant medication use was not linked with fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S either before or after adjustments for potential confounding factors (such as health-related behaviours, medical conditions and other medications). Thus, the absence of an association is not due to an artefact resulting from a suppression or inflation effect of confounders.

### Limitations

Our findings should be interpreted in light of several limitations. First, antidepressant use was self-reported and recall bias cannot be ruled out even though reported use of medication was checked by a physician at the clinical

examination. Precise information on medication dose was not collected in the study; participants were only asked about their treatment for a month or more. Second, despite a high response rate, there was some loss to follow-up. This is inevitable in all long-term prospective studies, but differences between the participants included in our analysis and the total baseline population were generally small. Third, we were not able to disentangle the influence of antidepressant use from that of clinical or major depression which was not measured in the study. Indeed, depression is associated with the risk of type 2 diabetes and with poor glycaemia control. Antidepressants have been approved for the treatment of major depression, and logically patients with depression were more likely to use antidepressant medications. Thus, any association observed between antidepressant use and elevated blood glucose level might be partially due to depression. Therefore, a proper estimation of the relationship between antidepressant use and glucose levels needs an adjustment for depression that would have reduced the magnitude of the estimates. However, in our analysis, we did not find any association of antidepressant use with glucose dysregulation and thus it was likely that potential taking into account of depression would not have modified this association. Finally, as the study is based on volunteers, it is possible that the results are not applicable to the general population.

### Strengths

Despite these limitations, this study represents a unique contribution as it is a large longitudinal study, in a setting where antidepressant use is high, to examine the association of antidepressants with fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B and HOMA2-%S, which are objective measures of predisposition to diabetes and pre-diabetes. As the D.E.S.I.R. study was primarily set up to study the insulin resistance syndrome, it included good clinical measures. Moreover, the study includes a large number of participants and was from the general population who were not selected for particular characteristics and were followed over an extended time period. We were also able to consider a wide range of potential confounders.

### Conclusion

We did not find an association between use of antidepressants and changes in physiological markers characterizing diabetes, namely fasting plasma glucose, HbA1c, HOMA2-%B or HOMA2-%S. The association between antidepressant medication use and type 2 diabetes reported by prior studies may not be causal. Detection bias or clinical ascertainment bias may account for much of this

apparent association. However, we explored only one pathway and others mechanisms may underlie the association between antidepressants and diabetes.

## Supplementary Data

Supplementary data are available at *IJE* online.

## Funding

M.A.D.S. is the recipient of a doctoral fellowship from the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Paris, France. The D.E.S.I.R. study has been funded by: INSERM contracts with Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Lilly, Novartis Pharma and sanofi-aventis; INSERM (Réseaux en Santé Publique, Interactions entre les déterminants de la santé, Cohortes Santé TGIR 2008); the Association Diabète Risque Vasculaire; the Fédération Française de Cardiologie; La Fondation de France; Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM)/ Société Francophone de Diabétologie; L'Office national interprofessionnel des vins (ONIVINS); Ardix Medical; Bayer Diagnostics; Becton Dickinson; Cardionics; Merck Santé; Novo Nordisk; Pierre Fabre; Roche; and Topcon.

## Acknowledgments

M.A.D.S. and H.N. designed the study. M.A.D.S. managed the literature searches, undertook the statistical analysis under the guidance of A.D. and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to the interpretation of the results, critically revised the article for important intellectual content and approved the final manuscript. M.A.D.S. confirms that references have been checked for accuracy and completeness and that this material has not been published previously in a substantively similar form. H.N. will act as guarantor for the paper.

The D.E.S.I.R. Study Group INSERM U1018: B Balkau, P Ducimetière, E Eschwege; INSERM U367: F Alhenc-Gelas; CHU D'Angers: Y Gallois, A Girault; Bichat Hospital: F Fumeron, M Marre, R Roussel; CHU de Rennes: F Bonnet; CNRS UMR8090, Lille: S Cauchi, P Froguel; Centres d'Examens de Santé: Alençon, Angers, Blois, Caen, Chateauroux, Chartres, Cholet, Le Mans, Orléans, Tours; Institute de Recherche Médecine Générale: J Cogneau; General practitioners of the region; Institute inter-Regional pour la Santé: C Born, E Caces, M Cailleau, O Lantieri, JG Moreau, F Rakotozafy, J Tichet, S Vol.

**Conflict of interest:** The organizations above cited had no role in the design or conduct of the study, collection, management, analysis and interpretation of data, or preparation, review and approval of the manuscript. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported by the authors.

## References

1. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:848–56.
2. Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ* 2010;340:c1468.
3. OECD. *Panorama de la Santé 2013 Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development*. 2013. [http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health\\_glance-2013-fr](http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/health_glance-2013-fr) (10 July 2014, date last accessed).
4. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief* 2011;76:1–8.
5. National Center for Health Statistics (US). *Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics (US), 2014
6. Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002;63:817–25.
7. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. (Psychotropic Medications: Prescriptions and Use in Metropolitan France. I. National Data, 2000). *Rev Médicale Assur Mal* 2003;34:75–84.
8. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A *et al*. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *L'Encéphale* 2005;31:195–206.
9. Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard BB. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009;9:72.
10. Verdoux H, Bégaud B. Pharmaco-epidemiology: what do (and don't) we know about utilisation and impact of psychotropic medications in real-life conditions? *Br J Psychiatry* 2004;185:93–94.
11. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
12. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther* 2012;34:113–23.
13. Puras P, Mitchell PB. Chapter 2 – Antidepressant drugs. In: Aronson JK (ed). *Side Eff Drugs Annu* 2014. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626356000024> (10 July 2014, date last accessed).
14. Pan A, Sun Q, Okereke OI *et al*. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. *Diabetologia* 2012;55:63–72.
15. Barnard K, Peveler RC, Holt RIG. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36:3337–45.
16. Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H *et al*. Depressive symptoms, antidepressant use, and the incidence of diabetes in the Black Women's Health Study. *Diabetes Care* 2014;37:2211–17.
17. Yoon JM, Cho E-G, Lee H-K, Park SM. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013;34:228–40.

18. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;**29**:273–84.
19. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M *et al*. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a non-causal association? *Biol Psychiatry* 2011;**70**:978–84.
20. Mezuk B, Johnson-Lawrence V, Lee H *et al*. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes. *Health Psychol* 2013;**32**:254–63.
21. Erenmemisoglu A, Ozdogan UK, Saraymen R, Tutus A. Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 1999;**51**:741–43.
22. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm* 2011 Jun;**33**(3):484–492.
23. Ye Z, Chen L, Yang Z *et al*. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 2011;**6**:e21551.
24. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;**31**:773–86.
25. Pyykkönen A-J, Räikkönen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Ann Med* 2012;**44**:279–88.
26. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;**227**:467–77.
27. Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab* 1997;**23**:428–34.
28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;**27**:1487–95.
29. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982c;**38**:963–74.
30. Gomez R, Huber J, Tombini G, Barros HMT. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2001;**34**:57–64.
31. Sambamoorthi U, Ma Y, Findley PA, Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries. *J Diabetes* 2013;**5**:327–35.
32. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I *et al*. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:752–62.



## Longitudinal association of antidepressant medication use with metabolic syndrome: Results of a 9-year follow-up of the D.E.S.I.R. cohort study



Marine Azevedo Da Silva (MSc)<sup>a,b,\*</sup>, Beverley Balkau (PhD)<sup>a,b,c</sup>, Ronan Roussel (MD)<sup>d,e,f</sup>, Jean Tichet (MD)<sup>g</sup>, Frédéric Fumeron (PhD)<sup>e,f</sup>, Guy Fagherazzi (PhD)<sup>a,c</sup>, Hermann Nabi (PhD)<sup>a,b</sup>, D.E.S.I.R. study group

<sup>a</sup> INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, F-94807, Villejuif, France

<sup>b</sup> University Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, UMRS 1018, F-78035, Versailles, France

<sup>c</sup> University Paris Sud 11, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France

<sup>d</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, DHU FIRE, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>e</sup> INSERM, Centre de Recherche des Cordeliers, U1138, Paris, France

<sup>f</sup> Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>g</sup> Institut inter Régional pour la Santé (IRSA), La Riche, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 May 2016

Received in revised form 19 August 2016

Accepted 19 August 2016

#### Keywords:

Metabolic syndrome

NCEP-ATP III

AHA/NHLBI

Antidepressant

Prospective study

Cohort study

### ABSTRACT

**Objective:** To examine longitudinal associations between antidepressant medication use and the metabolic syndrome (MetS).

**Methods:** 5014 participants (49.8% were men) from the D.E.S.I.R. cohort study, aged 30–65 years at baseline in 1994–1996, were followed over 9 years at 3-yearly intervals (1997–1999, 2000–2002, and 2003–2005). Antidepressant use and MetS, defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (NCEP-ATP III) and the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) criteria, were assessed concurrently at four medical examinations.

**Results:** In fully-adjusted longitudinal logistic regression analyses based on generalized estimating equations, antidepressant users had a 9% ( $p = 0.011$ ) and a 6% ( $p = 0.036$ ) greater annual increase in the odds of having the MetS defined by NCEP-ATP III and AHA/NHLBI criteria respectively. Sex-specific analyses showed that this association was confined to men only. When the different types of antidepressants were considered, men who used selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), imipramine type antidepressants or "other" antidepressants had a 52% ( $p = 0.028$ ), 31% ( $p = 0.011$ ), and 16% ( $p = 0.016$ ) greater annual increase in the odds of having the MetS over time compared to non-users, respectively. These associations depended on the definition of the MetS.

**Conclusions:** Our longitudinal data showed that antidepressant use was associated with an increased odds of having the MetS in men but not in women and this was mainly for SSRIs, imipramine type and "other" antidepressants. People on antidepressants may need to be checked regularly for the elements of the metabolic syndrome treatable by change in diet, physical activity and/or by medication therapy.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The metabolic syndrome (MetS), defined as a combination of central obesity, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, elevated triglycerides, high blood pressure, and elevated fasting glycaemia, has been found to be a risk factor for the development of

type 2 diabetes and cardiovascular disease (Bonora et al., 2003; Lam and LeRoith, 2000; Lorenzo et al., 2003). Although the prevalence of the MetS varies depending on the criteria used, there is compelling evidence suggesting that its prevalence remains high and increases over time in many western societies, whatever the definition used. A recent study using data from 11 European cohorts and one from the United States (US), estimated the prevalence of the MetS at 24.3% among individuals aged 20–80 years (Scuteri et al., 2015). According to data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), from 2003 to 2004 to 2011–2012, the prevalence of the MetS increased in the US from 32.9% to 34.7%

\* Corresponding author at: INSERM, U.1018, Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex, France.

E-mail address: [marine.azevedo@inserm.fr](mailto:marine.azevedo@inserm.fr) (M. Azevedo Da Silva).



(Aguilar et al., 2015). In absolute term, the 2007–2010 NHANES data estimated that more than 47 million Americans had the MetS (Saylor and Friedmann, 2015). Given these figures, it is crucial to identify factors that may increase the risk of the MetS and those that may counter this risk.

Antidepressant medication use has been suspected to increase the risk of the MetS (Chokka et al., 2006). In the context of an increasing prescription of antidepressants in industrialized countries (Mojtabai and Olfson, 2014; OECD, 2015) combined with evidence suggesting that antidepressant use may cause weight gain and increase the likelihood of obesity (Blumenthal et al., 2014), the association between antidepressant medication use and the MetS needs to be clarified. Very few studies have examined this relationship, and they have produced inconsistent results (Corruble et al., 2015; Hiles et al., 2016; Pyykkönen et al., 2012; van Reedt Dortland et al., 2010). The results of a study using data from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) on 1846 subjects, showed that the prevalence of the MetS was higher among users of tricyclic antidepressants than among non-users of antidepressants (OR = 2.30, 95% CI: 1.21–4.36) regardless of the severity of depression (van Reedt Dortland et al., 2010). A second study, based on data from the PPP-Botnia Study, also demonstrated that the use of antidepressants was associated with a greater likelihood of having the MetS (OR = 1.52, 95% CI: 1.07–2.15) (Pyykkönen et al., 2012). A French longitudinal study, based on 624 depressed patients requiring antidepressant treatment, reported an increased risk of the MetS over time in depressed patients treated with SSRIs or reuptake inhibitor of serotonin and noradrenaline but not in depressed patients treated with other classes of antidepressants (Corruble et al., 2015). Finally, another study using data from the NESDA study reported a cross-sectional relationship between the use of any type of antidepressant (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and others antidepressants) and higher number of metabolic syndrome abnormalities (Hiles et al., 2016). It should be noted that these studies were limited by either their cross-sectional design (Pyykkönen et al., 2012; van Reedt Dortland et al., 2010), the focus on antidepressant use without considering the type of medication (Hiles et al., 2016; Pyykkönen et al., 2012), adjustment for few confounding factors (Hiles et al., 2016; Pyykkönen et al., 2012), the short follow-up (6 months) (Corruble et al., 2015) or by restriction to participants with mental health disorders (Corruble et al., 2015), whereas antidepressant drugs are now available for people with a wide range of health conditions (headache, back pain, assistance in smoking cessation. . .) (Olfson and Marcus, 2009). For example, based on data from the 2001 IMS Health National Disease and Therapeutic Index, 31% of psychiatric therapies were off-label (Radley et al., 2006). Similarly, based on data from the Medical Office of the XXI Century electronic health record network in Quebec between January 2005 and December 2009, off-label use of antidepressant was 33.4% (Egualte et al., 2016, 2012).

We used longitudinal data from the French D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) cohort study to examine the association between antidepressant medication use and the MetS using data repeated at 3 yearly intervals, over a 9-year follow-up. We were able to take into account the type of medication and to consider two definitions of the MetS.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study population

The D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) cohort is a prospective study of 2576 men and 2636 women, with baseline in 1994–1996 (D.E.S.I.R. year 0,

D0). Participants aged 30–65 years were recruited from volunteers offered periodic health examinations in ten health examination centers from western France (Balkau et al., 1997). The non-inclusion criteria in the D.E.S.I.R. study were women who were pregnant, consultants likely to move outside the region of the study and people already included in another research study. Four health examinations were conducted in 1994–1996 (D0), 1997–1999 (D3), 2000–2002 (D6), and 2003–2005 (D9) with a systematic collection of biological, clinical, personal and administrative data. Of the 5212 volunteers who participated, 3987 were followed over 9 years. The protocol was approved by the CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes pour le Recherche Biomédicale) of Bicêtre Hospital and all participants signed a statement of informed consent.

For the purpose of these analyses, only participants with complete data for at least one phase were included. Those with incomplete data at D0, D3, D6 and D9 on antidepressant use (N = 72), and on other covariates (N = 71) were excluded. As very few participants (N = 47) were underweight (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>), they were also removed from the analysis. Participants with missing data on the MetS defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (NCEP-ATP III) and by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) criteria were also excluded (N = 8). The study sample available, for the analyses by dichotomized antidepressant use, was 5014 participants (N<sub>D0</sub> = 4845, N<sub>D3</sub> = 4179, N<sub>D6</sub> = 3849, N<sub>D9</sub> = 3750). Table 1 summarizes the distribution of potential confounding factors, antidepressant use and prevalence of the MetS at each repeated wave of data collection. Compared to participants included in the analyses, those excluded were more likely to be women and younger, but there was no difference in education and employment status (data not shown).

### 2.2. Measurements

#### 2.2.1. Antidepressant use

Data on current medication use (generic name and/or brand name), including antidepressants, was provided by participants at each health examination in a section of the self-administered questionnaire “if you take regular medication for a month or more, record them”. It was checked by a physician at the clinic visit and coded using a transcription established by the health examination centre at Nancy (France). Antidepressants included monoamine oxidase inhibitors (MAOIs; iproniazide, nialamide, tolaxatone, selegiline, moclometamide), imipramine type (imipramine, clomipramine, trimipramine, desipramine, propizepine, amitriptyline, doxepine, maprotiline, dosulepine, amoxapine), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; sertraline, citalopram, fluoxetine chlorhydrate, fluvoxamine, paroxetine; only available at D3, D6 and D9 as they were not prescribed in France at D0) and “other” antidepressants (perphenazine, viloxazine, carpipramine, amineptine, indalpine, medifoxamine, tianeptine, mianserine, milnacipran, venlafaxine, mirtazapine). For each data collection phase, a binary variable indicating “antidepressant use” was created. We also created a five-category variable: 1) participants not reporting antidepressants use, 2) use of “imipramine type” antidepressants only, 3) use of “SSRIs” only, 4) use of “other” antidepressants only and 5) “mixed” group (use of a combination of antidepressants).

#### 2.2.2. Metabolic syndrome

At each health examination, body height, body weight and waist circumference (the smallest circumference between the lower ribs and the iliac crest) were measured in lightly clad participants by trained personnel.

**Table 1**  
Distribution of potential confounding factors, antidepressant use and metabolic syndrome of the participants at each triennial health examination. The D.E.S.I.R. study.

	D0 (N = 4845)		D3 (N = 4179)		D6 (N = 3849)		D9 (N = 3750)		p-value
Sex									0.964
Men	2426	(50.1)	2106	(50.4)	1921	(49.9)	1870	(49.9)	
Women	2419	(49.9)	2073	(49.6)	1928	(50.1)	1880	(50.1)	
Age at baseline (years) Mean (SD)	47.0	(10.0)	50.3	(9.9)	53.4	(9.9)	56.3	(9.9)	<0.001
Education									0.994
University degrees	1062	(21.9)	926	(22.2)	861	(22.4)	841	(22.4)	
Higher secondary school	1663	(34.3)	1442	(34.5)	1306	(33.9)	1288	(34.3)	
Lower than higher secondary school	2120	(43.8)	1811	(43.3)	1682	(43.7)	1621	(43.2)	
Employment status									<0.001
Working	3493	(72.1)	2710	(64.8)	2234	(58.0)	1896	(50.6)	
Non-working	1352	(27.9)	1469	(35.2)	1615	(42.0)	1854	(49.4)	
Alcohol use									<0.001
None	1190	(24.6)	898	(21.5)	839	(21.8)	858	(22.9)	
Moderate	2367	(48.9)	2144	(51.3)	1990	(51.7)	2063	(55.0)	
Heavy	1288	(26.6)	1137	(27.2)	1020	(26.5)	829	(22.1)	
Smoking									<0.001
Non smokers	2488	(51.4)	2228	(53.3)	2145	(55.7)	2079	(55.4)	
Ex-smokers	1304	(26.9)	1192	(28.5)	1129	(29.3)	1255	(33.5)	
Smokers	1053	(21.7)	759	(18.2)	575	(14.9)	416	(11.1)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )									<0.001
[18.5; 25.0)	2774	(57.3)	2167	(51.9)	1879	(48.8)	1711	(45.6)	
[25.0; 30.0)	1615	(33.3)	1557	(37.3)	1476	(38.3)	1497	(39.9)	
≥30.0	456	(9.4)	455	(10.9)	494	(12.8)	542	(14.5)	
Physical activity									<0.001
Intense	994	(20.5)	940	(22.5)	840	(21.8)	922	(24.6)	
Moderate	2569	(53.0)	2085	(49.9)	1950	(50.7)	1781	(47.5)	
None/low	1282	(26.5)	1154	(27.6)	1059	(27.5)	1047	(27.9)	
Self-rated health									<0.001
Suboptimum	1202	(24.8)	676	(16.2)	571	(14.8)	599	(16.0)	
Good	3643	(75.2)	3503	(83.8)	3278	(85.2)	3151	(84.0)	
Family history of diabetes									<0.001
No	3888	(80.2)	3301	(79.0)	2994	(77.8)	2858	(76.2)	
Yes	957	(19.8)	878	(21.0)	855	(22.2)	892	(23.8)	
Personal history of angina									0.014
No	4827	(99.6)	4158	(99.5)	3832	(99.6)	3722	(99.3)	
Yes	18	(0.4)	21	(0.5)	17	(0.4)	28	(0.7)	
Personal history of peripheral arterial disease									0.094
No	4827	(99.6)	4158	(99.5)	3832	(99.6)	3722	(99.3)	
Yes	18	(0.4)	21	(0.5)	17	(0.4)	28	(0.7)	
Minor tranquilizer use									0.479
No	4465	(92.2)	3849	(92.1)	3517	(91.4)	3458	(92.2)	
Yes	380	(7.8)	330	(7.9)	332	(8.6)	292	(7.8)	
Neuroleptic use									0.637
No	4782	(98.7)	4137	(99.0)	3804	(98.8)	3706	(98.8)	
Yes	63	(1.3)	42	(1.0)	45	(1.2)	44	(1.2)	
Hypnotic use									0.777
No	4723	(97.5)	4072	(97.4)	3745	(97.3)	3643	(97.1)	
Yes	122	(2.5)	107	(2.6)	104	(2.7)	107	(2.9)	
Sedative use									0.180
No	4774	(98.5)	4124	(98.7)	3777	(98.1)	3698	(98.6)	
Yes	71	(1.5)	55	(1.3)	72	(1.9)	52	(1.4)	
Lipid-lowering medication use									<0.001
No	4462	(92.1)	3646	(87.2)	3202	(83.2)	2959	(78.9)	
Yes	383	(7.9)	533	(12.8)	647	(16.8)	791	(21.1)	
Antihypertensive medication use									<0.001
No	4302	(88.8)	3581	(85.7)	3148	(81.8)	2881	(76.8)	
Yes	543	(11.2)	598	(14.3)	701	(18.2)	869	(23.2)	
Glucose lowering medication use									<0.001
No	4801	(99.1)	4114	(98.4)	3758	(97.6)	3631	(96.8)	
Yes	44	(0.9)	65	(1.6)	91	(2.4)	119	(3.2)	
Antidepressant medication use									<0.001
No	4655	(96.1)	3999	(95.7)	3619	(94.0)	3510	(93.6)	
Yes	190	(3.9)	180	(4.3)	230	(6.0)	240	(6.4)	
NCEP-ATP III metabolic syndrome									<0.001
No	4404	(90.9)	3711	(88.8)	3437	(89.3)	3271	(87.2)	
Yes	441	(9.1)	468	(11.2)	412	(10.7)	479	(12.8)	
AHA/NHLBI metabolic syndrome									<0.001
No	4050	(83.6)	3352	(80.2)	3004	(78.0)	2803	(74.7)	
Yes	795	(16.4)	827	(19.8)	845	(22.0)	947	(25.3)	

Data are number (%), unless otherwise stated.  
SD, standard deviation.

The biochemical measurements were undertaken at laboratories located in four French cities: Blois, Chartres, La Riche and Orléans. Venous blood samples were collected in the morning after participants had fasted for 12 h. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglycerides were assayed by DAX 24 (Bayer Diagnostics, Puteaux, France) or KONE (Konelab, Evry, France). Fasting plasma glucose was measured by the glucose oxidase method, applied to fluoro-oxalated plasma using a Technicon RA100 (Bayer Diagnostics, Puteaux, France) or a Specific or a Delta device (Konelab, Evry, France). To take into account differences between and within laboratories over the four triennial examinations, these data were standardized.

Systolic and diastolic blood pressures were measured in a supine position after five minutes of rest with a mercury sphygmomanometer adapted for arm size. Two measures of blood pressure were taken, and means were used for the analyses.

In the present work, two definitions of the MetS were used (Table 2). First, the definition from NCEP-ATPIII (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001), which considers an individual to have the MetS if he or she has three or more of the following criteria: 1) abdominal obesity: waist circumference >102/88 cm for men/women; 2) low HDL cholesterol: HDL cholesterol <1.03/1.29 mmol/l for men/women; 3) elevated triglycerides: triglycerides  $\geq$ 1.70 mmol/l; 4) elevated blood pressure: systolic blood pressure  $\geq$ 130 mmHg or diastolic  $\geq$ 85 mmHg; 5) elevated fasting glycaemia: fasting plasma glucose  $\geq$ 6.1 mmol/l. Second, the definition from the AHA/NHLBI (Grundey et al., 2005), which considers an individual to have the MetS if he or she has three or more of the following criteria: 1) abdominal obesity: waist circumference  $\geq$ 102/88 cm for men/women; 2) low HDL cholesterol: HDL cholesterol <1.03/1.30 mmol/l for men/women or current lipid-lowering medication use; 3) elevated triglycerides: triglycerides  $\geq$ 1.70 mmol/l or current lipid-lowering medication use; 4) elevated blood pressure: systolic blood pressure  $\geq$ 130 mmHg or diastolic  $\geq$ 85 mmHg or current antihypertensive medication use; 5) elevated fasting glycaemia: fasting plasma glucose  $\geq$ 5.6 mmol/l or current glucose lowering medication use.

### 2.2.3. Covariates

Sociodemographic characteristics included sex, age (continuous covariate), education (university degree, higher secondary school or lower than higher secondary school) and employment status (working, non-working).

Health behaviours were assessed using a self-administered questionnaire and included smoking, alcohol consumption (glasses of wine, beer, cider and spirits per day) and physical activity. Smoking was categorized as non-smokers, ex-smokers and smokers. Alcohol consumption, in grams of alcohol per day, was categorized as none, moderate (1–30 g/day for men, 1–20 g/day for women) and heavy (>30 g/day for men, >20 g/day for women). For physical activity, participants responded to a three-item question on the intensity of physical activity at work (low, moderate, substantial, intensive), the intensity of physical activity at home (housework, maintenance gardening; low, moderate, substantial, intensive) and the weekly frequency of sport practised alone or in a sporting club (never, less than once a week, 1–2 times a week, more than 2 times per week). Physical activity was then categorized into 3 classes: none/low, moderate or intense physical activity. Body mass index (BMI) was calculated from weight and height as kg/m<sup>2</sup> and categorized as [18.5; 25.0), [25.0; 30.0) and  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>.

Other covariates were assessed such as self-rated health (good, suboptimal). In a clinical questionnaire, the examining physician noted the family history of diabetes, the personal history of angina and peripheral arterial disease. Use of medication including minor tranquilizer, neuroleptic, hypnotic, sedative, lipid-lowering, antihypertensive, and glucose lowering were also recorded.

All covariates were assessed repeatedly over the follow-up at each wave of data collection, except for sex, age and education that were documented at baseline.

### 2.3. Statistical analysis

Differences in baseline characteristics of participants by antidepressant medication use over D0 to D9 were assessed using chi-square tests or analysis of variance, as appropriate.

Multilevel logistic regression models, with the generalized estimating equations (GEE) (Lipsitz et al., 1994), were used to examine the associations of antidepressant medication use (modelled as a time-dependent variable, based on four assessments: D0, D3, D6 and D9) with two definitions of the MetS (NCEP-ATPIII and AHA/NHLBI; four assessments: D0, D3, D6 and D9). This method uses all available data over the follow-up, and takes into account the non-independence of repeated measurements of the same individuals. The 'Logit' link function and the unstructured correlation was chosen in the GEE analysis. Time was considered as continuous and coded as 0 (baseline, D0), 3(D3), 6 (D6) and 9 (D9). There were 3 coefficients of interest: 1) the coefficient for time assessed the change in the odds of having the MetS over time (a *p*-value of 0.05 or less was taken to imply a significant change in the odds of having the MetS over follow-up); 2) the coefficient for antidepressant use (row headings in the tables) estimated the odds of having the MetS at the start of the follow-up in 1994 in antidepressant users compared to non-users; 3) the coefficient for the interaction between antidepressant use and time assessed whether the odds of having the MetS for each additional year over the follow-up differed between antidepressant users and non-users. Analyses were adjusted for potential confounding variables, based on the literature and formal bivariate analyses. In model 1, odds ratios (ORs) were adjusted for sociodemographic factors (sex, age, education and employment status) and all significant interactions between these covariates and time (we considered interactions significant if *p*  $\leq$  0.1). Model 2 was additionally adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity, self-related health, family history of diabetes, personal history of angina, personal history of peripheral arterial disease, use of minor tranquilizers, neuroleptics, hypnotics, sedatives, lipid-lowering medications, antihypertensive medications, glucose lowering medications and all significant interactions between these covariates and time. For the analyses with the AHA/NHLBI MetS definition, in model 2, ORs were not adjusted for the use of lipid-lowering, antihypertensive or glucose lowering medications because they were used to define the MetS. Confounding variables were used as time-varying covariates in the analysis.

The three-way interactions between sex, time and antidepressant use were not statistically significant leading us, in the first intention, to combine men and women in the analysis. Because the risk of the MetS might be different in men and women (Aguilar et al., 2015; Scuteri et al., 2015), and given that women were generally more likely than men to use antidepressant medication (Noordam et al., 2015; Pratt et al., 2011), we also stratified the main analyses by sex.

## 3. Results

Baseline characteristics of the 4845 participants with complete data on all 19 covariates at D0, are presented in Table 3 as a function of antidepressant use between D0 and D9. A total of 533 (11.0%) participants reported using antidepressants at least once. Among them, 356 (66.8%) reported taking antidepressants at one phase, 84 (15.7%) at two phases, 51 (9.6%) at three phases and 42 (7.9%) during the entire follow-up.

**Table 2**  
Metabolic syndrome defined by the NCEP-ATP III and the AHA/NHLBI criteria.

Criteria	NCEP-ATP III (2001)	AHA/NHLBI (2009)
Abdominal obesity	Waist circumference – $\sigma^{\circ} > 102$ cm – $\varphi > 88$ cm	Waist circumference – $\sigma^{\circ} \geq 102$ cm – $\varphi \geq 88$ cm
Low HDL cholesterol	HDL cholesterol – $\sigma^{\circ} < 1.03$ mmol/l – $\varphi < 1.29$ mmol/l	HDL cholesterol – $\sigma^{\circ} < 1.03$ mmol/l – $\varphi < 1.30$ mmol/l or lipid-lowering medication use
Elevated triglycerides	Triglycerides – $\geq 1.70$ mmol/l	Triglycerides – $\geq 1.70$ mmol/l or lipid-lowering medication use
Elevated blood pressure	Systolic blood pressure – $\geq 130$ mmHg or diastolic – $\geq 85$ mmHg	Systolic blood pressure – $\geq 130$ mmHg or diastolic – $\geq 85$ mmHg or antihypertensive medication use
Elevated fasting glycaemia	Fasting plasma glucose – $\geq 6.1$ mmol/l	Fasting plasma glucose – $\geq 5.6$ mmol/l or glucose lowering medication use
Criteria for an individual to be considered as having the metabolic syndrome	At least three of the above criteria	At least three of the above criteria

When antidepressant use was treated as a binary variable, a total of 5014 participants (2496 men and 2518 women), with 4924 non-users and 531 users (these categories are mutually non-exclusive, as an individual could be a non-user at a certain time and a user at another time), were included in the analysis. The corresponding figures when antidepressant use was considered as a five-category variable was only 5013 participants due to the exclusion of monoamine oxidase inhibitor (MAOI) observations, given the small number of users for this category of antidepressant (12 observations). Among these 5013 participants, there were 4924 non-users, 129 imipramine type users, 209 SSRI users, 284 “other” antidepressants users and 15 mixed antidepressant users (these categories are mutually non-exclusive).

### 3.1. Antidepressant use and the metabolic syndrome by the NCEP-ATP III criteria

Table 4 shows the association of antidepressant use with the MetS as defined by the NCEP-ATP III criteria over the 9 years follow-up.

In an analysis adjusted for sociodemographic factors (model 1), the likelihood of the MetS increased over time (OR = 1.04, 95% CI: 1.02–1.06) in the reference group (antidepressant non-users). After adjustment for health-related behaviours, medical conditions (family history of diabetes, a personal history of angina and peripheral arterial disease) and other medications (model 2), this association was no longer significant.

In the fully-adjusted cross-sectional analysis (model 2), with men and women combined, there was no significant difference in the odds of having the MetS between antidepressant users and non-users at the start of the follow-up in 1994 (OR = 0.75, 95% CI: 0.48–1.19). However, in longitudinal analysis, antidepressant users had a 9% greater increase in the odds of having the MetS for each additional year over the follow-up (OR = 1.09, 95% CI: 1.02–1.16). When the type of antidepressant was considered, the association was stronger, with SSRIs users having a 23% greater annual increase in the odds of having the MetS (OR = 1.23, 95% CI: 1.02–1.49) compared to non-users.

In sex-specific analyses, these associations were evident in men only. In the fully-adjusted longitudinal model (model 2), antidepressant users had a 12% greater increase in the odds of having the MetS for each additional year of follow-up (OR = 1.12, 95% CI: 1.00–1.26). In the cross-sectional analysis, when the type of antidepressant was considered, men who used imipramine type antidepressants had a lower odds of having the MetS at the start of the follow-up (OR = 0.10, 95% CI: 0.03–0.36) when compared to non-users. However, men who used mixed antidepressants had greater odds of having the MetS at the start of the follow-up compared to non-users (OR = 42.25, 95% CI: 4.44–402.55). In the longitudinal analysis in men, both imipramine type users (OR = 1.31, 95% CI: 1.06–1.62) and SSRIs users (OR = 1.52, 95% CI: 1.05–2.21) had a greater annual increase in the odds of having the MetS when compared to non-users over time. In contrast, “mixed” antidepressant users had a lower annual increase in the odds of having the MetS when compared to non-users (OR = 0.58, 95% CI: 0.43–0.77). In women, neither cross-sectional nor longitudinal analyses showed an association between antidepressant use and the likelihood of having the MetS.

### 3.2. Antidepressant use and the metabolic syndrome by the AHA/NHLBI criteria

Table 5 presents the association of antidepressant use with the MetS as defined by the AHA/NHLBI criteria, over the 9 years of follow-up.

In an analysis adjusted for sociodemographic factors (model 1), the likelihood of the MetS increased over time (OR = 1.13, 95% CI: 1.08–1.19) in the reference group (antidepressant non-users). After adjustment for health-related behaviours, medical conditions and other medications (model 2), this association remained statistically significant (OR = 1.08, 95% CI: 1.02–1.14).

In the fully-adjusted cross-sectional analysis (model 2), with men and women combined, there was no significant difference in the risk of the MetS between antidepressant users and non-users at the start of the follow-up in 1994–1996 (OR = 0.84, 95% CI: 0.59–1.19). However, in the longitudinal analysis, antidepressant

**Table 3**  
Baseline characteristics of participants of the D.E.S.I.R. study (1994–1996) by antidepressant use over D0–D9 (1994–2005).

Variables	Antidepressant use over D0–D9				p-value
	Never (N = 4312)		At least once (N = 533)		
Sex					<0.001
Men	2267	(52.6)	159	(29.8)	
Women	2045	(47.4)	374	(70.2)	
Age (years)	Mean (sd)	46.8 (10.1)	48.2 (8.9)		0.003
Education					0.017
University degrees	963	(22.3)	99	(18.6)	
Higher secondary school	1492	(34.6)	171	(32.1)	
Lower than higher secondary school	1857	(43.1)	263	(49.3)	
Employment status					0.004
Working	3137	(72.8)	356	(66.8)	
Non-working	1175	(27.2)	177	(33.2)	
Alcohol use					<0.001
None	1010	(23.4)	180	(33.8)	
Moderate	2156	(50.0)	211	(39.6)	
Heavy	1146	(26.6)	142	(26.6)	
Smoking					<0.001
Non smokers	2188	(50.7)	300	(56.3)	
Ex-smokers	1201	(27.9)	103	(19.3)	
Smokers	923	(21.4)	130	(24.4)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )					0.034
[18.5; 25.0)	2447	(56.7)	327	(61.4)	
[25.0; 30.0)	1464	(34.0)	151	(28.3)	
≥30.0	401	(9.3)	55	(10.3)	
Physical activity					0.837
Intense	880	(20.4)	114	(21.4)	
Moderate	2292	(53.2)	277	(52.0)	
None/low	1140	(26.4)	142	(26.6)	
Self-rated health					<0.001
Suboptimum	980	(22.7)	222	(41.7)	
Good	3332	(77.3)	311	(58.3)	
Family history of diabetes					0.974
No	3460	(80.2)	428	(80.3)	
Yes	852	(19.8)	105	(19.7)	
Personal history of angina					0.798
No	4275	(99.1)	529	(99.2)	
Yes	37	(0.9)	4	(0.8)	
Personal history of peripheral arterial disease					0.459
No	4295	(99.6)	532	(99.8)	
Yes	17	(0.4)	1	(0.2)	
Minor tranquilizer use					<0.001
No	4091	(94.9)	374	(70.2)	
Yes	221	(5.1)	159	(29.8)	
Neuroleptic use					<0.001
No	4286	(99.4)	496	(93.1)	
Yes	26	(0.6)	37	(6.9)	
Hypnotic use					<0.001
No	4233	(98.2)	490	(91.9)	
Yes	79	(1.8)	43	(8.1)	
Sedative use					<0.001
No	4265	(98.9)	509	(95.5)	
Yes	47	(1.1)	24	(4.5)	
Lipid-lowering medication use					0.511
No	3975	(92.2)	487	(91.4)	
Yes	337	(7.8)	46	(8.6)	
Antihypertensive medication use					0.074
No	3841	(89.1)	461	(86.5)	
Yes	471	(10.9)	72	(13.5)	
Glucose lowering medication use					0.373
No	4271	(99.0)	530	(99.4)	
Yes	41	(1.0)	3	(0.6)	
NCEP-ATP III metabolic syndrome					0.809
No	3918	(90.9)	486	(91.2)	
Yes	394	(9.1)	47	(8.8)	
AHA/NHLBI metabolic syndrome					0.668
No	3601	(83.5)	449	(84.2)	
Yes	711	(16.5)	84	(15.8)	

Results are for participants with no missing data at baseline (N = 4845).

Data are number (%), unless otherwise stated.

SD, standard deviation.

**Table 4**

Regression coefficients of antidepressant use (four assessments 1994–1996, 1997–1999, 2000–2002 et 2003–2005) associated with the NCEP-ATP III metabolic syndrome over 9 years of follow-up (four assessments 1994–1996, 1997–1999, 2000–2002 et 2003–2005). The D.E.S.I.R. Study.

	Nb. of observations (Nb. of MetS)	Model 1 <sup>a</sup>				Model 2 <sup>b</sup>			
		OR	95% CI	p-value	p <sup>c</sup>	OR	95% CI	p-value	p <sup>c</sup>
<b>All</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.04	1.02	1.06	<0.001	1.00	0.97	1.02	0.933
<i>Antidepressant use</i>									
No	15783 (1682)	reference			0.596	reference			0.226
Yes	840 (118)	0.89	0.59	1.35		0.75	0.48	1.19	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	15783 (1682)	reference			0.048	reference			0.011
Yes	840 (118)	1.06	1.00	1.12		1.09	1.02	1.16	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
Time (year)		1.04	1.02	1.06	<0.001	1.00	0.97	1.02	0.894
<i>Antidepressant use</i>									
No	15783 (1682)	reference				reference			0.184
Imipramine type	200 (27)	0.57	0.22	1.44	0.237	0.64	0.24	1.73	0.376
SSRIs	253 (35)	0.41	0.13	1.28	0.126	0.23	0.05	0.93	0.04
Other	356 (50)	1.06	0.66	1.70	0.804	0.95	0.58	1.56	0.832
Mixed	19 (5)	3.18	0.64	15.77	0.156	2.68	0.46	15.42	0.271
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	15783 (1682)	reference				reference			0.024
Imipramine type	200 (27)	1.13	0.99	1.28	0.061	1.13	0.98	1.31	0.086
SSRIs	253 (35)	1.15	0.99	1.32	0.060	1.23	1.02	1.49	0.030
Other	356 (50)	1.06	0.98	1.14	0.138	1.08	0.99	1.19	0.074
Mixed	19 (5)	0.90	0.72	1.12	0.335	0.86	0.64	1.15	0.301
<b>Men</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.05	1.03	1.07	<0.001	1.01	0.99	1.04	0.332
<i>Antidepressant use</i>									
No	8088 (992)	reference			0.228	reference			0.216
Yes	235 (41)	0.63	0.30	1.33		0.61	0.27	1.34	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	8088 (992)	reference			0.019	reference			0.053
Yes	235 (41)	1.13	1.02	1.25		1.12	1.00	1.26	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
Time (year)		1.05	1.03	1.07	<0.001	1.01	0.99	1.04	0.337
<i>Antidepressant use</i>									
No	8088 (992)	reference				reference			<0.001
Imipramine type	58 (4)	0.12	0.04	0.40	0.001	0.10	0.03	0.36	<0.001
SSRIs	61 (14)	0.16	0.02	1.68	0.128	0.05	0.00	1.15	0.061
Other	103 (20)	0.84	0.34	2.08	0.804	0.81	0.32	2.05	0.662
Mixed	6 (2)	44.09	2.32	837.38	0.012	42.25	4.44	402.55	0.001
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	8088 (992)	reference				reference			<0.001
Imipramine type	58 (4)	1.32	1.11	1.56	0.001	1.31	1.06	1.62	0.011
SSRIs	61 (14)	1.33	1.03	1.73	0.029	1.52	1.05	2.21	0.028
Other	103 (20)	1.13	0.99	1.30	0.075	1.16	0.98	1.36	0.077
Mixed	6 (2)	0.58	0.39	0.85	0.006	0.58	0.43	0.77	<0.001
<b>Women</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.06	1.04	1.08	<0.001	0.99	0.95	1.02	0.496
<i>Antidepressant use</i>									
No	7695 (690)	reference			0.726	reference			0.822
Yes	605 (77)	1.09	0.67	1.78		0.94	0.54	1.63	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	7695 (690)	reference			0.597	reference			0.234
Yes	605 (77)	1.02	0.95	1.09		1.05	0.97	1.14	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
Time (year)		1.06	1.04	1.08	<0.001	0.99	0.95	1.02	0.502
<i>Antidepressant use</i>									
No	7695 (690)	reference				reference			0.447
Imipramine type	142 (23)	0.90	0.33	2.85	0.955	1.15	0.36	3.75	0.811
SSRIs	192 (21)	0.60	0.16	2.23	0.448	0.28	0.06	1.36	0.113
Other	253 (30)	1.25	0.73	2.15	0.413	1.03	0.56	0.56	0.923
Mixed	13 (3)	0.76	0.12	4.88	0.773	0.32	0.03	1.88	0.343
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	7695 (690)	reference				reference			0.435
Imipramine type	142 (23)	1.07	0.92	1.24	0.380	1.09	0.91	1.29	0.345
SSRIs	192 (21)	1.08	0.90	1.28	0.409	1.19	0.96	1.48	0.118
Other	253 (30)	0.99	0.91	1.09	0.903	1.04	0.93	1.16	0.496
Mixed	13 (3)	1.09	0.87	1.36	0.458	1.16	0.75	1.78	0.512

Analyses with antidepressant use as a binary variable are based on 5014 participants (2496 men and 2518 women) and for those with antidepressant use as a five-category variable, analyses are based on 5013 participants (2495 men and 2518 women).

Nb, number. MetS, metabolic syndrome.

<sup>a</sup> Model 1: adjusted for sex, age, education, employment status and all significant interactions between these covariates and time.

<sup>b</sup> Model 2: model 1 additionally adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity, self-related health, family history of diabetes, personal history of angina, personal history of peripheral arterial disease, minor tranquilizer medication use, neuroleptic medication use, hypnotic medication use, sedative medication use, lipid-lowering medication use, antihypertensive medication use, glucose lowering medication use and all significant interactions between these covariates and time. For women, there were no observations of a personal history of peripheral arterial disease.

<sup>c</sup> Test for homogeneity among different pharmacological classes.

**Table 5**

Regression coefficients of antidepressant use (four assessments 1994–1996, 1997–1999, 2000–2002 et 2003–2005) associated with AHA/NHLBI metabolic syndrome over 9-year of follow-up (four assessments 1994–1996, 1997–1999, 2000–2002 et 2003–2005). The D.E.S.I.R. Study.

	Nb. of observations(Nb. of MetS)	Model 1 <sup>a</sup>				Model 2 <sup>b</sup>			
		OR	95% CI	p-value	p <sup>c</sup>	OR	95% CI	p-value	p <sup>c</sup>
<b>All</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.13	1.08	1.19	<0.001	1.08	1.02	1.14	0.012
<i>Antidepressant use</i>									
No	15783 (3203)	reference			0.542	reference			0.335
Yes	840 (211)	0.91	0.66	1.24		0.84	0.59	1.19	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	15783 (3203)	reference			0.048	reference			0.036
Yes	840 (211)	1.05	1.01	1.10		1.06	1.00	1.11	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
<i>Time (year)</i>									
Time (year)		1.13	1.08	1.18	<0.001	1.07	1.01	1.14	0.016
<i>Antidepressant use</i>									
No	15783 (3203)	reference			0.495	reference			0.417
Imipramine type	200 (46)	0.56	0.25	1.26	0.161	0.53	0.22	1.30	0.167
SSRIs	253 (61)	0.92	0.45	1.90	0.825	0.78	0.32	1.90	0.586
Other	356 (92)	1.01	0.69	1.47	0.957	0.93	0.61	1.41	0.726
Mixed	19 (8)	2.55	0.50	12.90	0.258	2.73	0.56	13.27	0.212
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	15783 (3203)	reference			0.079	reference			0.044
Imipramine type	200 (46)	1.10	0.98	1.24	0.097	1.11	0.97	1.27	0.116
SSRIs	253 (61)	1.03	0.93	1.13	0.605	1.03	0.92	1.17	0.582
Other	356 (92)	1.08	1.01	1.15	0.033	1.09	1.01	1.17	0.020
Mixed	19 (8)	0.93	0.76	1.13	0.445	0.86	0.68	1.09	0.215
<b>Men</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.06	1.04	1.07	<0.001	1.04	1.03	1.06	<0.001
<i>Antidepressant use</i>									
No	8088 (1927)	reference			0.377	reference			0.130
Yes	235 (73)	0.78	0.45	1.36		0.61	0.32	1.16	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	8088 (1927)	reference			0.037	reference			0.034
Yes	235 (73)	1.09	1.01	1.18		1.10	1.01	1.21	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
<i>Time (year)</i>									
Time (year)		1.06	1.04	1.07	<0.001	1.04	1.02	1.06	<0.001
<i>Antidepressant use</i>									
No	8088 (1927)	reference			0.600	reference			0.151
Imipramine type	58 (9)	0.46	0.11	1.90	0.281	0.35	0.06	1.95	0.230
SSRIs	61 (22)	0.63	0.17	2.31	0.482	0.40	0.09	1.70	0.213
Other	103 (36)	0.92	0.47	1.82	0.818	0.75	0.34	1.65	0.478
Mixed	6 (3)	5.37	0.08	365.08	0.435	7.57	0.28	205.69	0.230
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	8088 (1927)	reference			0.118	reference			0.020
Imipramine type	58 (9)	1.02	0.82	1.28	0.837	1.01	0.78	1.31	0.937
SSRIs	61 (22)	1.12	0.94	1.33	0.208	1.15	0.95	1.40	0.147
Other	103 (36)	1.12	1.00	1.26	0.042	1.16	1.03	1.30	0.016
Mixed	6 (3)	0.81	0.48	1.35	0.419	0.73	0.49	1.08	0.120
<b>Women</b>									
<i>Antidepressant use as binary variable</i>									
Time (year)		1.15	1.07	1.24	<0.001	1.13	1.02	1.24	0.015
<i>Antidepressant use</i>									
No	7695 (1276)	reference			0.975	reference			0.977
Yes	605 (138)	1.01	0.68	1.48		0.99	0.64	1.53	
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	7695 (1276)	reference			0.350	reference			0.371
Yes	605 (138)	1.03	0.97	1.09		1.03	0.97	1.10	
<i>Antidepressant use as five-category variable</i>									
<i>Time (year)</i>									
Time (year)		1.15	1.07	1.24	<0.001	1.13	1.02	1.24	0.014
<i>Antidepressant use</i>									
No	7695 (1276)	reference			0.781	reference			0.890
Imipramine type	142 (37)	0.60	0.22	1.65	0.323	0.62	0.21	1.84	0.387
SSRIs	192 (39)	1.01	0.43	2.40	0.979	0.81	0.25	2.64	0.729
Other	253 (56)	1.08	0.69	1.72	0.728	1.05	0.63	1.75	0.856
Mixed	13 (5)	1.86	0.44	7.84	0.399	1.60	0.26	9.82	0.613
<i>Antidepressant use x Time</i>									
No	7695 (1276)	reference			0.381	reference			0.387
Imipramine type	142 (37)	1.14	0.99	1.30	0.070	1.15	0.99	1.35	0.076
SSRIs	192 (39)	1.00	0.88	1.12	0.957	1.02	0.87	1.20	0.810
Other	253 (56)	1.04	0.95	1.14	0.385	1.05	0.95	1.16	0.313
Mixed	13 (5)	1.00	0.82	1.21	0.974	0.95	0.68	1.33	0.756

Analyses with antidepressant use as a binary variable are based on 5014 participants (2496 men and 2518 women) and for those with antidepressant use as five-category variable, analyses are based on 5013 participants (2495 men and 2518 women).

Nb, number. MetS, metabolic syndrome.

<sup>a</sup> Model 1: adjusted for sex, age, education, employment status and all significant interactions between these covariates and time.<sup>b</sup> Model 2: model 1 adjusted for alcohol use, smoking, BMI, physical activity, self-related health, family history of diabetes, personal history of angina, personal history of peripheral arterial disease, minor tranquilizer medication use, neuroleptic medication use, hypnotic medication use, sedative medication use and all significant interactions between these covariates and time. For women, there were no observations of a personal history of peripheral arterial disease.<sup>c</sup> Test for homogeneity among different pharmacological classes.

sant users had a 6% greater increase in the odds of having the MetS for each additional year of follow-up (OR = 1.06, 95% CI: 1.00–1.11). When the type of antidepressant was considered, the association was stronger, with “other” antidepressants users having a 9% greater annual increase in the odds of having the MetS (OR = 1.09, 95% CI: 1.01–1.17) compared to non-users.

In sex-specific analyses, these associations remained only in men. In the fully-adjusted model (model 2), antidepressant use was associated with a greater annual increase in the odds of having the MetS over time (OR = 1.10, 95% CI: 1.01–1.21). When the type of antidepressant was considered, in the longitudinal analysis in men, “other” antidepressants users (OR = 1.16, 95% CI: 1.03–1.30) had a greater annual increase in the odds of having the MetS when compared to non-users. In women, both cross-sectional and longitudinal analyses revealed no association between antidepressant use and the MetS.

### 3.3. Sensitivity analysis

To test the robustness of our findings, we undertook several sensitivity analyses. First, we conducted the same analyses to examine the association of antidepressant use with each of the five dichotomized MetS components. In the analysis adjusted for sociodemographic factors (model 1), there was no significant association of dichotomized antidepressant use with MetS components at the start of the follow-up or over time (supplementary Table 1 and 2). These results remained the same in the fully-adjusted model (model 2).

Concerning components of the MetS defined by the NCEP-ATP III criteria (supplementary Table 3), when the type of antidepressant was considered, in the longitudinal analysis adjusted for sociodemographic variables (model 1), only users of “other” antidepressants had a 13% greater annual increase in the odds of elevated triglycerides over time (OR = 1.13, 95% CI: 1.04–1.23) when compared to non-users. Fully-adjusted analysis (model 2) confirmed this last result and showed that mixed antidepressant users had a greater annual increase in the odds of abdominal obesity (OR = 1.36, 95% CI: 1.17–1.58) and a lower annual increase in the odds of elevated fasting glycaemia (OR = 0.81, 95% CI: 0.73–0.89) over time when compared to non-users.

Concerning components of the MetS defined by the AHA/NHLBI criteria (supplementary Table 4), when the type of antidepressant was considered, in cross-sectional analysis adjusted for sociodemographic factors (model 1), only participants who used SSRIs had lower odds of low HDL cholesterol at the start of the follow-up (OR = 0.15, 95% CI: 0.05–0.48). The fully-adjusted model (model 2) confirmed this association and participants who used imipramine type antidepressants or SSRIs had a greater odds of elevated triglycerides (OR = 1.89, 95% CI: 1.10–3.24 and OR = 3.40, 95% CI: 1.27–9.12, respectively) at the start of the follow-up. In longitudinal analysis adjusted on sociodemographic factors (model 1), SSRIs users had a greater annual increase in the odds of having low HDL cholesterol (OR = 1.24, 95% CI: 1.08–1.43) when compared to non-users. Fully-adjusted analysis (model 2) confirmed this association and showed that SSRIs users and users of “other” antidepressants had, respectively, a lower and a greater annual increase in the odds of having elevated triglycerides (OR = 0.88, 95% CI: 0.78–1.00 and OR = 1.09, 95% CI: 1.01–1.17, respectively) when compared to non-users.

Second, to be sure that the presence of the MetS at baseline did not influence the associations observed, we reran all analyses excluding those participants with the MetS at baseline. Therefore, analysis with NCEP-ATP III MetS was based on 4565 participants corresponding to a total of 15 234 observations ( $N_{D0} = 4404$ ,  $N_{D3} = 3830$ ,  $N_{D6} = 3540$ ,  $N_{D9} = 3460$ ). Analysis with AHA/NHLBI MetS was based on 4197 par-

ticipants corresponding to a total of 14 064 observations ( $N_{D0} = 4050$ ,  $N_{D3} = 3532$ ,  $N_{D6} = 3274$ ,  $N_{D9} = 3208$ ). We found similar patterns of association as those reported in the main analyses, even though confidence intervals were wider due to reduced statistical power (data not shown). In longitudinal analysis, antidepressant users had a 10% ( $p = 0.047$ ) greater increase in the odds of having the MetS defined by the NCEP-ATP III criteria and had a 6% ( $p = 0.093$ ) greater increase in the odds of having the MetS defined by the AHA/NHLBI criteria for each additional year of follow-up.

## 4. Discussion

### 4.1. Principal findings

Based on a large cohort of over 5000 individuals, we examined the association between antidepressant medication use and the MetS as defined by the NCEP-ATP III and by the AHA/NHLBI criteria, over a 9-year follow-up. In cross-sectional analyses, after adjustment for a wide range of potential confounders, we found no difference in the odds of having the MetS between antidepressant users and non-users at the start of the follow-up, except in men, where users of imipramine type antidepressants and mixed antidepressants had lower and greater odds of having the MetS, respectively, when compared to non-users. However, in longitudinal analyses and whatever the MetS definition considered, antidepressant users had a greater annual increase in the odds of having the MetS over time compared to non-users. Sex-specific analyses showed that this association was confined to men only. When the type of antidepressant was considered, men who used SSRIs, imipramine type antidepressants or “other” antidepressants had a greater annual increase in the odds of having the MetS over time compared to non-users but the association depended on the definition of the MetS.

### 4.2. Results in the context of the literature

To the best of our knowledge, the present study is one of the first large observational, longitudinal cohort studies to examine the association between antidepressant use, in general and by specific types of antidepressant, with the MetS over an extended period of time. In the literature we found only three studies, two cross-sectional and one longitudinal, that examined the relationship of the MetS with antidepressant medication use (Corruble et al., 2015; Pyykkönen et al., 2012; van Reedt Dortland et al., 2010). The first study, using data from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA), reported that imipramine antidepressant type (tricyclic) use was associated with an increased odds of having the MetS, independently of depression severity (van Reedt Dortland et al., 2010). This study had a cross-sectional design meaning that reverse causation cannot be ruled out. It was not possible to know whether the higher prevalence of the MetS observed in antidepressant users depends on the type of antidepressant. Despite the fact that this result seems consistent with our findings for the MetS defined by the NCEP-ATP III criteria, it should be noted that we did not find a cross-sectional difference in the prevalence of the MetS between imipramine type antidepressant users and non-users of antidepressants. For this reason, our finding adds to and extends that of the NESDA study by demonstrating that the risk of the MetS in antidepressant users tracks over time. The second study, the cross-sectional PPP-Botnia study, also showed antidepressant users to be at increased risk of the MetS compared to non-users (Pyykkönen et al., 2012). In contrast to our study, this study did not show any differences between men and women, but the prevalence of antidepressant use was somewhat lower than that reported in our study (3.9% versus 11%). Finally, the sole longitudinal study



conducted among participants of the METADAP cohort, showed a significant increase over time of the MetS in depressed participants treated with SSRIs or serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) (Corruble et al., 2015). These findings are consistent with some of those found in our study, even if the METADAP study used the International Diabetes Federation (IDF) definition of the MetS. The association between SSRIs use and the MetS seems to be the most consistent results, given that this association was evident whatever the MetS definition (IDF, NCEP-ATP III or AHA/NHLBI). In the METADAP study, patients were followed over a period of six months only, suggesting an early and significant incidence of the MetS after initiation of treatment with antidepressants. Our longitudinal data collected over a 9-year period add and extend this finding by showing a greater increase in the odds of having the MetS for each additional year of follow-up. This suggests that both short and long term effects of antidepressant medication use on metabolic abnormalities are evident.

It seems that the type of antidepressant exerts variable effects on specific components of the MetS. Depending on the MetS definition, we found significant associations of SSRIs with lower HDL cholesterol and higher triglycerides levels over time. The use of “other” antidepressants was associated with elevated triglycerides over time, and “Mixed” antidepressant use was found to be associated with greater abdominal obesity and lower fasting glycaemia levels. There was no association between any type of antidepressant and high blood pressure or elevated plasma glycaemia. This latter finding is consistent with a previous longitudinal study that found no association of antidepressant use (dichotomized and types of antidepressant) with change in fasting plasma glucose (Azevedo Da Silva et al., 2015). However, our results are also inconsistent with some previous studies (Pyykkönen et al., 2012; van Reedt Dortland et al., 2010). Pyykkönen et al. reported that the use of antidepressants was associated with waist circumference and systolic blood pressure (Pyykkönen et al., 2012). In the same vein, Van Reedt Dortland et al. found that tricyclic antidepressant users had a greater odds for hypertriglyceridemia, abdominal obesity, and hypertension (van Reedt Dortland et al., 2010). The cross-sectional design of these studies may explain the inconsistency with our results. In addition, in contrast to these studies, we were able to take into account a wide range of potential confounders including other medication use (psychotropic, lipid lowering, antihypertensive and glucose lowering medication).

There is a debate concerning the importance of the MetS relative to its components (Ma and Zhu, 2013; Reaven, 2011). Our findings, showing a clear and consistent association between the use of antidepressant medications and the MetS, as an entity, add to this debate by suggesting that the whole MetS is more than the sum of its components, particularly regarding its association with antidepressant use. The association between antidepressant types and the MetS seem much more evident for the NCEP-ATP III definition comparatively to the AHA/NHLBI definition. This is explained by the fact that the AHA/NHLBI definition substantially increases the number of subjects labelled as having the MetS, particularly among those who did not use specific antidepressant medications.

#### 4.3. Possible explanations

The mechanisms underlying the association between antidepressant medication use and the MetS remain unclear. There is some evidence suggesting that an increase in appetite (specifically for fatty and sugary foods) often precedes the weight gain induced by psychotropic drugs (Kazes et al., 1994). An increased food intake has also been noticed in people who are not depressed but treated with imipramine types of antidepressant (Garland et al., 1988). Thus, it is possible that antidepressant use interferes with the functioning of the central nervous system that regulates appetite and

food intake. Indeed, it has been suggested that fluoxetine (SSRI) could induce a decrease in leptin concentration in rats after treatment (Dryden et al., 1999). Leptin is a signalling protein involved in the regulation of the hypothalamic satiety centre and adipose reserves in the body (Ahima, 2008) and a lower concentration of plasma leptin stimulates food intake and reciprocally (Friedman and Halaas, 1998; Schwartz et al., 2000). There is some evidence showing leptin concentration to be 2–3 times higher in women than men because the secretion of this hormone is inhibited by testosterone (Considine et al., 1996; Saad et al., 1997). This might partly explain our finding showing an association between antidepressant use and the MetS over time only in men.

A recent review suggested that differences in regional fat distribution, rather than total adiposity, may have a pathogenic role (Pradhan, 2014). Several studies have showed visceral adipose tissue (VAT) to be more associated with MetS or metabolic disturbances than subcutaneous adipose tissue (SAT) (Fox et al., 2007; Kuk et al., 2006; Liu et al., 2010). Given that men have more VAT than women (Kuk et al., 2005) for the same waist circumference, it is not impossible that the effect of antidepressants on the MetS is potentiated in men only.

The difference in pharmacokinetics of antidepressant medications between men and women, with a variable response to antidepressants, differences in adverse effects and time to response (Bigos et al., 2009) could also explain why the association is observed in men only. Additional studies are therefore needed to confirm our sex-specific association and to further test these hypotheses.

Finally, we found some differences, even though relatively small, in the magnitude of the associations between types of antidepressants and the MetS. Indeed, when NCEP-ATP III is considered, men who used SSRIs had a 52% greater annual increase in the odds of having the MetS over the follow-up, whereas the corresponding figure was 31% for those who used imipramine type antidepressants. For those who used other types of antidepressants, the odds of having the MetS increased by only 16% per year over the follow-up and this association was borderline significant. The reasons for these small differences remain unclear. Differences in the mechanisms of action of the different types of antidepressants might partly explain these observations. The intriguing result concerns those who used a combination of antidepressants (“mixed” group). They had a 42% lesser annual increase in the odds of having the MetS. Combined antidepressants use is generally proposed to those patients failing to respond to monotherapy (Dodd et al., 2005; Thomas et al., 2015). Thus the profile of these people could be an explanation for this difference, given they are more likely to be closely monitored by their treating physicians. This is corroborated by the fact that mixed antidepressants had greater odds of having the MetS at baseline, which may require an initial monitoring and could explain the opposite result observed in the longitudinal analysis. Nevertheless, given the small number in this group, this result should be interpreted with caution and a regression to mean effect cannot be ruled out.

#### 4.4. Strengths and weakness of the study

Our findings should be interpreted in the light of several limitations. First, antidepressant use was self-reported, although it was checked by a physician at clinical visits, and recall bias cannot be ruled out. Participants were only asked about their treatment for a month or more, and exact information on medication dose was not collected in the study. Second, despite a high response rate, there was some loss to follow-up. This is inevitable in all long-term prospective studies, but differences between the participants included in our analysis and the total baseline population were generally small. Third, clinical or major depression was not mea-

sured in the study which does not allow us to clearly disentangle the influence of antidepressant use from that of depression. However, there is some evidence indicating that both depression and antidepressants use are independent predictors of the MetS (Hiles et al., 2016; Pyykkönen et al., 2012; van Reedt Dortland et al., 2010). Thus, any association observed between antidepressant use and risk of the MetS might only be partially due to depression. Finally, as the study is based on volunteers and because participants who were excluded from the analyses were more likely to be women and younger, it is possible that the results are not applicable to the general population.

Despite these limitations, the main strengths of this study include a large number of participants from the general population, its longitudinal design with repeated measurements over an extended period of follow-up and sufficient power to test sex-specific associations. As the D.E.S.I.R. study was primarily set up to study the insulin resistance syndrome, it included good clinical measures which allowed us to investigate the MetS overall as well as each component of the MetS. We were also able to examine two definitions of the MetS that are both simple to use in clinical settings, to consider the different types of antidepressants, and to take into account a wide range of potential confounders.

## 5. Conclusions

In conclusion, we found an association between antidepressant use and the MetS over the follow-up in men but not in women; mainly for SSRIs, imipramine and “other” antidepressants types. If this association is confirmed, screening and surveillance for the MetS, that is simple to use in clinical settings, should be considered in the context of beginning or continuing an antidepressant therapy. Further studies assessing the underlying mechanisms of this association are needed.

## Contributors

MADS and HN designed the study. MADS managed the literature searches, undertook the statistical analysis, and wrote the first draft of the manuscript. BB, FF, JT, and RR conceived, monitored or coordinated the D.E.S.I.R. study. All authors contributed to the interpretation of the results, critically revised the article for important intellectual content, and approved the final manuscript. MADS confirms that references have been checked for accuracy and completeness and this material has not been published previously in a substantively similar form. HN will act as guarantor for the paper and affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted.

## Funding

MADS is the recipient of a doctoral fellowship from the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Paris, France.

The D.E.S.I.R. study has been funded by INSERM contracts with Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Lilly, Novartis Pharma, and sanofi-aventis; INSERM (Réseaux en Santé Publique, Interactions entre les déterminants de la santé, Cohortes Santé TGIR 2008); the Association Diabète Risque Vasculaire; the Fédération Française de Cardiologie; La Fondation de France; Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM)/Société Francophone de Diabétologie; L'Office national interprofessionnel des vins (ONIVINS); Ardix Medical; Bayer Diagnostics; Becton Dickinson; Cardionics; Merck Santé; Novo Nordisk; Pierre Fabre; Roche; and Topcon.

The D.E.S.I.R.; Study Group. INSERM U1018: B. Balkau, P. Ducimetière, E. Eschwège; INSERM U367: F. Alhenc-Gelas; CHU D'Angers: Y. Gallois, A. Girault; Bichat Hospital: F. Fumeron, M. Marre, R. Rousset; CHU de Rennes: F. Bonnet; CNRS UMR8090, Lille: S. Cauchi, P. Froguel; Centres d'Examens de Santé: Alençon, Angers, Blois, Caen, Chateauroux, Chartres, Cholet, Le Mans, Orléans, Tours; Institute de Recherche Médecine Générale: J. Cogneau; General practitioners of the region; Institute inter-Regional pour la Santé: C. Born, E. Caces, M. Cailleau, O. Lantieri, J.G. Moreau, F. Rakotzafay, J. Tichet, S. Vol.

## Conflicts of interest

These above cited organizations had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of data or in the preparation, review, and approval of the manuscript. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported by the authors.

## Ethical approval and informed consent

The study protocol was approved by the CCPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale) of Bicêtre Hospital (France), and informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.020>.

## References

- Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., Liu, B., Wong, R.J., 2015. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA* 313, 1973–1974. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.4260>.
- Ahima, R.S., 2008. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J. Clin. Invest.* 118, 2380–2383. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI36284>.
- Azevedo Da Silva, M., Dugravot, A., Balkau, B., Rousset, R., Fumeron, F., Elbaz, A., Canonic, M., Singh-Manoux, A., Nabi, H., Study Group, D.E.S.I.R., 2015. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *Int. J. Epidemiol.*, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyv153>.
- Balkau, B., Eschwège, E., Tichet, J., Marre, M., 1997. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab.* 23, 428–434.
- Bigos, K.L., Pollock, B.G., Stankevich, B.A., Bies, R.R., 2009. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gen. Med.* 6, 522–543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2009.12.004>.
- Blumenthal, S.R., Castro, V.M., Clements, C.C., Rosenfield, H.R., Murphy, S.N., Fava, M., Weillburg, J.B., Erb, J.L., Churchill, S.E., Kohane, I.S., Smoller, J.W., Perlis, R.H., 2014. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 71, 889–896. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.414>.
- Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Bonadonna, R.C., Muggeo, M., Bruneck study, 2003. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 26, 1251–1257.
- Chokka, P., Tancer, M., Yeragani, V.K., 2006. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J. Psychiatry Neurosci.* 31, 414.
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kraiucinas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 334, 292–295. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>.
- Corruble, E., El Asmar, K., Trabado, S., Verstuyft, C., Falissard, B., Colle, R., Petit, A.-C., Gressier, F., Brailly-Tabard, S., Ferreri, F., Lépine, J.-P., Haffen, E., Polosan, M., Bourrier, C., Perlemuter, G., Chanson, P., Fève, B., Becquemont, L., 2015. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry* 14, 366–367. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20260>.

- Dodd, S., Horgan, D., Malhi, G.S., Berk, M., 2005. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J. Affect. Disord.* 89, 1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.08.012>.
- Dryden, S., Brown, M., King, P., Williams, G., 1999. Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Horm. Metab. Res.* 31, 363–366, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978755>.
- Egualde, T., Buckeridge, D.L., Winslade, N.E., Benedetti, A., Hanley, J.A., Tamblyn, R., 2012. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch. Intern. Med.* 172, 781–788, <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.340>.
- Egualde, T., Buckeridge, D.L., Verma, A., Winslade, N.E., Benedetti, A., Hanley, J.A., Tamblyn, R., 2016. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern. Med.* 176, 55–63, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001. *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 285, 2486–2497.
- Fox, C.S., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Pou, K.M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C.-Y., Vasan, R.S., Murabito, J.M., Meigs, J.B., Cupples, L.A., D'Agostino, R.B., O'Donnell, C.J., 2007. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116, 39–48, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>.
- Friedman, J.M., Halaas, J.L., 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763–770, <http://dx.doi.org/10.1038/27376>.
- Garland, E.J., Remick, R.A., Zis, A.P., 1988. Weight gain with antidepressants and lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 323–330.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.L., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Spertus, J.A., Costa, F., American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 112, 2735–2752, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.
- Hiles, S.A., Révész, D., Lamers, F., Giltay, E., Penninx, B.W.J.H., 2016. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress. Anxiety*, <http://dx.doi.org/10.1002/da.22512>.
- Kazes, M., Danion, J.M., Grangé, D., Pradignac, A., Simon, C., Burrus-Mehl, F., Schlienger, J.L., Singer, L., 1994. Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J. Affect. Disord.* 30, 193–207.
- Kuk, J.L., Lee, S., Heymsfield, S.B., Ross, R., 2005. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 1330–1334.
- Kuk, J.L., Church, T.S., Blair, S.N., Ross, R., 2006. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 29, 679–684.
- Lam, D.W., LeRoith, D., 2000. *Metabolic syndrome*. In: De Groot, L.J., Beck-Peccoz, P., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J.M., Koch, C., McLachlan, R., New, M., Rebar, R., Singer, F., Vinik, A., Weickert, M.O. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
- Lipsitz, S.R., Kim, K., Zhao, L., 1994. Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Stat. Med.* 13, 1149–1163.
- Liu, J., Fox, C.S., Hickson, D.A., May, W.D., Hairston, K.G., Carr, J.J., Taylor, H.A., 2010. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 5419–5426, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1378>.
- Lorenzo, C., Okoloise, M., Williams, K., Stern, M.P., Haffner, S.M., San Antonio Heart Study, 2003. *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study*. *Diabetes Care* 26, 3153–3159.
- Ma, X., Zhu, S., 2013. Metabolic syndrome in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes—still a matter of debate? *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 518–521, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.24>.
- Mojtabai, R., Olfson, M., 2014. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Psychiatry* 75, 169–177, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13m08443>.
- Noordam, R., Aarts, N., Verhamme, K.M., Sturkenboom, M.C.M., Stricker, B.H., Visser, L.E., 2015. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 369–375, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1803-x>.
- OECD, 2015. *Health at a glance 2015*. In: *Health at a Glance*. OECD Publishing.
- Olfson, M., Marcus, S.C., 2009. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 848–856, <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.81>.
- Pradhan, A.D., 2014. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin. Chem.* 60, 44–52, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2013.202549>.
- Pratt, L.A., Brody, D.J., Gu, Q., 2011. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*, 1–8.
- Pyykkönen, A.-J., Räikkönen, K., Tuomi, T., Eriksson, J.G., Groop, L., Isomaa, B., 2012. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Ann. Med.* 44, 279–288, <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.543921>.
- Radley, D.C., Finkelstein, S.N., Stafford, R.S., 2006. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch. Intern. Med.* 166, 1021–1026, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>.
- Reaven, G.M., 2011. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J. Intern. Med.* 269, 127–136, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x>.
- Saad, M.F., Damani, S., Gingerich, R.L., Riad-Gabriel, M.G., Khan, A., Boyadjian, R., Jinagouda, S.D., el-Tawil, K., Rude, R.K., Kamdar, V., 1997. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 579–584, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.2.3739>.
- Saylor, J., Friedmann, E., 2015. Biopsychosocial contributors to metabolic syndrome: a secondary analysis of 2007–2010 National Health and Nutrition Examination survey data. *Nurs. Res.* 64, 434–443, <http://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000121>.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Seeley, R.J., Baskin, D.G., 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661–671, <http://dx.doi.org/10.1038/35007534>.
- Scuteri, A., Laurent, S., Cucca, F., Cockcroft, J., Cunha, P.G., Mañas, L.R., Raso, F.U.M., Muiesan, M.L., Rylisškytė, L., Rietzschel, E., Strait, J., Vlachopoulos, C., Völzke, H., Lakatta, E.G., Nilsson, P.M., Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium, 2015. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 22, 486–491, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487314525259>.
- Thomas, S.J., Shin, M., McInnis, M.G., Bostwick, J.R., 2015. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy* 35, 433–449, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1576>.
- van Reedt Dortland, A.K.B., Giltay, E.J., van Veen, T., Zitman, F.G., Penninx, B.W.J.H., 2010. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 30–39, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01565.x>.



**Titre :** Utilisation de médicaments antidépresseurs et risque cardiométabolique : Analyse des données des cohortes françaises D.E.S.I.R. et E3N

**Mots clés:** Antidépresseurs ; risque cardiométabolique ; diabète de type II ; pharmaco-épidémiologie ; étude de cohorte prospective.

**Résumé :**

Les antidépresseurs figurent parmi les médicaments les plus prescrits dans les pays industrialisés, incluant la France. L'utilisation croissante de ces médicaments dans la population générale suscite de multiples préoccupations quant à leurs effets indésirables sur la santé des populations. Plusieurs travaux de recherche se sont récemment intéressés à l'impact de l'utilisation prolongée de ces médicaments sur le risque cardiométabolique. Toutefois, les résultats produits sont contradictoires, limités et ne concernaient pas la population Française.

L'objectif général de ce travail de thèse consiste donc à étudier, à partir des données de deux grandes cohortes françaises (E3N et D.E.S.I.R.), l'association entre l'utilisation de médicaments antidépresseurs et le risque cardiométabolique, en essayant d'en comprendre les mécanismes sous-jacents.

La première étude a montré que l'utilisation d'antidépresseurs était associée à un risque accru de diabète de type II. Cependant, l'association était évidente uniquement chez les femmes qui avaient plus de consultations médicales au cours des douze derniers mois. Les résultats de la seconde étude n'ont montré aucune association entre l'utilisation d'antidépresseurs et les marqueurs physio-biologiques qui caractérisent le diabète tels que : la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, la fonction des cellules  $\beta$  et la sensibilité à l'insuline. Enfin la troisième étude de ce travail de thèse a mis en évidence un risque accru de syndrome métabolique chez les utilisateurs d'antidépresseurs même si l'effet semblait se potentialiser chez les hommes uniquement. Les résultats de ces études apportent des éléments en faveur de l'hypothèse d'un biais de détection pour expliquer l'association observée entre utilisation d'antidépresseurs et diabète.

Ce travail de thèse a permis de clarifier l'association entre l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte et le risque cardiométabolique. Les implications scientifiques, cliniques et de santé publique sont discutées.

**Title:** Antidepressant medication use and cardiometabolic risk : Analysis of French D.E.S.I.R. and E3N cohort studies

**Keywords:** Antidepressant; cardiometabolic risk; type II diabetes; pharmacoepidemiology; prospective cohort study.

**Abstract:**

Antidepressants are among the most frequently prescribed medications in industrialized countries, including France. The increasing use of antidepressants in the general population has led to concerns about their adverse effects on health. Recently, important research work has focused on the impact of the prolonged use of antidepressants on cardiometabolic risk. However, the results produced were conflicting, limited and were not based on French population.

The general objective of this thesis is therefore to study, based on data from two large French cohorts (E3N and D.E.S.I.R.), the association between the use of antidepressant drugs and cardiometabolic risk, with the ambition to understand the underlying mechanisms.

The first study showed antidepressant medication use to be associated with an increased risk of type II diabetes. However, this association was evident only in women with more medical visits in the last twelve months. The results of the second study shows no association between antidepressant medication use and physio-biological markers that characterize diabetes such as fasting plasma glucose, glycated haemoglobin,  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity. Finally, the third study showed an increased risk of metabolic syndrome among users of antidepressants, although the effect was apparent in men only. The results of these studies provide evidence supporting the hypothesis of a detection bias to explain the observed association between antidepressants use and diabetes.

This work has helped to clarify the association between the use of antidepressants in adults and cardiometabolic risk. The scientific, clinical and public health implications are discussed.