



HAL
open science

Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique : rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles

Emmanuel Wiernik

► **To cite this version:**

Emmanuel Wiernik. Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique : rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV086 . tel-01746072

HAL Id: tel-01746072

<https://theses.hal.science/tel-01746072>

Submitted on 29 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 : 2016SACLV086

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

ECOLE DOCTORALE N° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : Santé Publique – Epidémiologie

Par

M. Emmanuel Wiernik

Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique :
rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 28 septembre 2016 :

Composition du Jury :

M. Alexis d'Escatha	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Inserm	Président du Jury
Mme. Maria Melchior	Chargée de recherche, Université Pierre et Marie Curie – Paris VI, Inserm	Rapporteur
M. Philippe-Gabriel Steg	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris-Diderot – Paris VII, Inserm	Rapporteur
M. Jean-Christophe Chauvet-Gelinier	Maître de Conférences des Universités - praticien hospitalier, Université de Bourgogne	Examineur
M. Hermann Nabi	Chargé de recherche, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Inserm	Directeur de thèse
M. Cédric Lemogne	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Descartes – Paris V, Inserm	Co-directeur de thèse

La faculté d'adaptation de l'Homme est une grande bénédiction.

Philip Roth

Il faudra de nombreuses années, voire plusieurs générations, avant que les détails du syndrome général d'adaptation soient élucidés de manière satisfaisante.

Hans Selye

Financement

Cette thèse a été financée par la Région Ile-de-France

Domaine d'Intérêt Majeur (DIM) : Groupe d'Etudes sur le Travail et la Souffrance au travail
(GESTES)

Laboratoire d'accueil

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM U1018

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

Equipe Epidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge

Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF CEDEX

France

Résumé

Un nombre croissant d'études suggèrent que le rôle des facteurs psychologiques dans le risque cardio-métabolique pourrait différer selon la position socio-économique des individus. Les travaux de cette thèse ont utilisé les données du Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, de l'Etude Prospective Parisienne 3 et de la cohorte CONSTANCES pour examiner le rôle modérateur de la profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) sur les relations entre stress ou dépression et différents marqueurs du risque cardio-métabolique.

Les résultats montrent que la PCS était un facteur modérateur de l'association du stress perçu avec la PA élevée chez les femmes (étude n° 1), le diabète (étude n° 2) et l'athérosclérose préclinique (étude n° 3), de telle sorte que les individus des PCS les moins favorisées étaient les plus à risque. Cela semblait également être le cas pour l'association entre la dépression et le risque de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes (étude n° 4).

Ces résultats montrent l'importance de prendre systématiquement en compte le rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles dans la relation entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique, aussi bien dans les études épidémiologiques pour mieux caractériser ce risque, qu'en santé publique et pratique clinique pour mieux le prévenir.

Abstract – Psychological factors and cardiometabolic risk : moderating effect of occupational inequalities

A growing body of studies suggests that the association between psychological factors and cardiometabolic risk might depend upon individual's socio-economic status. Data of Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Paris Prospective Study 3 and CONSTANCES cohort were used to examine the moderating role of occupational status (OS) on the associations between stress or depression and cardiometabolic risk markers.

OS was a moderating factor of the association between perceived stress and high blood pressure among women (study No. 1), diabetes (study No. 2) and subclinical atherosclerosis (study No. 3), with increased risk for the individuals of lower OS. Similar pattern of results were observed for the association between depression and 10-year coronary heart disease risk among men (study No. 4).

These results highlight the importance to systematically take into account the moderating effect of occupational inequalities when examining the association between psychological factors and cardiometabolic risk in epidemiological studies to better characterize this risk but also in public health policies and clinical practice for a better prevention.

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier le Pr. Alexis d'Escatha qui m'a fait l'honneur d'être président du jury de cette thèse, ainsi que le Pr. Philippe-Gabriel Steg et Maria Melchior pour avoir été rapporteurs de ce travail et pour avoir contribué à l'amélioration de ce manuscrit. Je remercie également le Pr. Yves Cottin et le Dr. Jean-Christophe Chauvet-Gelinier d'avoir accepté de venir de Dijon pour être examinateurs de cette thèse.

Je voudrais ensuite exprimer mon immense gratitude à Hermann, qui a accepté d'être directeur de cette thèse alors que nous n'avions travaillé ensemble que de façon épisodique. Grâce à sa confiance, j'ai pu effectuer mes travaux dans des conditions optimales et au sein d'un laboratoire et d'une équipe reconnue. Merci également de m'avoir aiguillé et conseillé, tout en me laissant une certaine autonomie, durant ces trois ans.

J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de deux directeurs de thèse et je voudrais également témoigner de ma profonde estime pour Cédric (sans parler de celle de mes parents pour avoir enfin réussi à me faire arrêter mes études). Il m'est difficile de ne pas croire au destin ou au hasard heureux lorsque je me rappelle de notre première rencontre, il y a quelques années, pour parler d'un stage de master de neurosciences. Je le remercie d'avoir guidé mes pas depuis mes débuts en épidémiologie, de m'avoir épaulé lorsque la houle se levait et d'avoir cru en moi, parfois plus que moi-même.

Ce travail de thèse n'aurait pu voir le jour sans le financement accordé par la région Ile-de-France et je remercie les membres du DIM GESTES d'avoir choisi un épidémiologiste comme lauréat ainsi que d'avoir su organiser une communauté ouverte et pluridisciplinaire.

J'adresse également mes plus vifs remerciements aux membres de l'Ecole Doctorale de Santé Publique et notamment à son directeur, Jean Bouyer, pour sa grande pédagogie et son attention bienveillante à l'égard de ses étudiants. J'ai également une pensée toute particulière pour Audrey Bourgeois, véritable Fée Clochette du secrétariat, dont la gentillesse et le soutien dans les moments critiques ajoutent un supplément d'âme à cette Ecole Doctorale.

Ma thèse s'est déroulée principalement au sein de l'équipe Vieillesse, dirigée de main de maître par Archana Singh-Manoux et le Dr. Alexis Elbaz, qui ont su créer une atmosphère d'émulation intellectuelle et de bonne humeur. Je remercie tous les membres de cette équipe, quelle qu'ait été leur durée de suivi dans la cohorte Vieillesse. Merci aux « séniors » (Marianne, Séverine et Aline), aux doctorants qui nous ont montré la voie (Guy-Marino, Richard et Fanny), à ceux qui vont brillamment reprendre le flambeau (Nasser et Jennifer), à Antouria-Fatima, à Corinne et à toute la bande de Saint-Raphaël pour les bons moments partagés (jusqu'à Avignon). Merci en particulier à Aurore, Marine (ma « coéquipière » de thèse) et Sofiane (qui a aussi entretenu avec moi l'ascenseur tous les lundis), pour avoir remis au goût du jour le mot « baronnet ».

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes qui ont accompagné mes travaux, durant cette thèse ou mes stages de master, en me permettant d'accéder à leur base de données, en m'aidant à analyser celles-ci ou en contribuant à la rédaction des articles. Ce statut quelque peu nomade m'a permis, au-delà de la découverte de plusieurs environnements de travail, de faire de nombreuses et enrichissantes rencontres. S'il m'est difficile de citer chacun individuellement, je pense tout particulièrement :

- aux membres du Centre de Psychiatrie et Neurosciences dont le Pr. Philip Gorwood et Nicolas Ramoz ;
- aux chercheurs du Centre IPC dont le Pr. Nicolas Danchin ;
- à l'équipe du PARCC (Paris-Centre de Recherche Cardiovasculaire) dont le Dr. Jean-Philippe Empana et Marie-Cécile Perier ;
- aux membres de l'UREN (Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle) dont les Drs. Pilar Galan, Léopold Fezeu, Emmanuelle Kesse-Guyot et Nathalie Arnault ;
- à toute l'équipe de l'UMS 011 dont le Pr. Marcel Goldberg, le Dr. Marie Zins et le Pr. Sébastien Czernichow.

Je voudrais également témoigner ici de ma reconnaissance envers les Prs. Silla Consoli et Frédéric Limosin pour m'avoir accueilli avec bienveillance dans les staffs ou les journées de recherche de leurs Services de Psychiatrie et de l'intérêt qu'ils ont porté à mes recherches. Merci à Hélène de m'avoir associé à ses travaux et d'avoir défendu avec moi le pavillon français au congrès de l'APS (sans oublier l'exploration des restaurants de Denver).

Enfin, merci à tous les participants des études qui ont accepté de donner de leur temps et de partager un peu de leur intimité.

En plus de mes travaux de recherche durant ces trois ans, j'ai eu la chance de pouvoir participer aux enseignements de l'Université Paris Sud. Merci au Dr. Josiane Warszawski de m'avoir fait confiance ainsi qu'à tous les doctorants avec qui j'ai pu partager TP et présentations de master 1, avec une pensée spéciale pour Astrid et nos déjeuners du lundi (plus ou moins réguliers je dois l'avouer). Je voudrais aussi remercier toute l'équipe qui a créé et continue à animer le MOOC d'Introduction à la Statistique et en premier lieu son chef d'orchestre, le Pr. Bruno Falissard pour sa disponibilité et son enthousiasme communicatif (merci aussi de m'avoir fait découvrir la cuisine tibétaine !).

Je n'oublie pas non plus les équipes de choc formées pour l'organisation des deux premières journées de l'Ecole Doctorale, sous la houlette de Jean Bouyer, d'Audrey Bourgeois et du Pr. Alexis d'Escatha (grâce à qui la manoeuvre de Heimlich n'a plus de secret pour moi). Merci en particulier à Pauline, ma contradictrice préférée et à mon binôme Jean qui, heureusement, était plus souvent d'accord avec moi.

Il serait injuste de ne pas également associer à ces remerciements certains enseignants qui ont jalonné le chemin qui m'a conduit jusqu'au doctorat. Je pense notamment à Sylvain Loubéry qui a été le premier à m'ouvrir les portes d'un laboratoire ainsi qu'à toute l'équipe pédagogique du master de Santé Publique, dont les enseignants qui m'ont fait aimer l'épidémiologie et en particulier Isabelle Stucker.

Enfin, mes derniers remerciements seront destinés à mes proches. Au-delà d'un soutien psycho-logistique inconditionnel durant ma thèse et les (quelques) années d'étude qui l'ont précédée, merci à ma mère de m'avoir donné le goût de me poser des questions et à mon père le plaisir d'essayer d'y répondre. Merci à mon frère Harvey, mon unique et perpétuel adversaire de football de couloir, pour m'avoir laissé la primauté des disciplines scientifiques et pour sa présence sans faille. Merci à ma grande et belle belle-famille pour leur bonté et leur gentillesse (et leur patience...). Et merci à Rébecca, le plus extraordinaire *buffer* qui soit, sans qui rien n'aurait été possible.

Table des matières

Abréviations.....	15
Valorisations scientifiques.....	17
Articles en lien avec le travail doctoral.....	17
Autres publications durant la période du doctorat.....	18
Communications orales.....	18
Communications affichées.....	19
Partie I. Introduction générale.....	21
I.1. Physiopathologie et épidémiologie cardiovasculaire.....	21
I.1.1. Système cardiovasculaire.....	21
I.1.1.1. Physiologie cardiaque.....	21
I.1.1.2. Physiologie vasculaire.....	22
I.1.2. Athérosclérose et maladies cardiovasculaires.....	23
I.1.2.1. Athérosclérose.....	24
I.1.2.2. Accident vasculaire cérébral (AVC).....	24
I.1.2.3. Maladie coronarienne.....	25
I.1.3. Facteurs de risque cardio-métabolique.....	25
I.1.3.1. Hypertension artérielle (HTA).....	27
I.1.3.2. Diabète.....	28
I.1.3.3. Syndrome métabolique.....	29
I.1.3.4. Facteurs psychosociaux.....	30
I.2. Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique.....	31
I.2.1. Personnalité : approche catégorielle.....	33
I.2.2. Personnalité : approche dimensionnelle.....	34
I.2.3. Stress.....	36
I.2.3.1. Définitions du stress et du coping.....	36
I.2.3.2. Types de stress.....	39
I.2.3.3. Événements de vie et risque cardio-métabolique.....	40
I.2.3.4. Stress perçu et risque cardio-métabolique.....	42
I.2.3.5. Stress professionnel et risque cardio-métabolique.....	43
I.2.4. Dépression.....	46
I.2.4.1. Mesures de la dépression.....	46
I.2.4.2. Dépression et événements cardiovasculaires.....	47
I.2.4.3. Dépression et facteurs de risque cardio-métabolique.....	48
I.2.5. Autres états émotionnels.....	49
I.2.5.1. Anxiété et état de stress post-traumatique (ESPT).....	49
I.2.5.2. Détresse psychologique.....	50
I.3. Facteurs sociaux et risque cardio-métabolique.....	51
I.3.1. Mesures de la position socio-économique.....	51
I.3.2. Isolement et soutien social.....	55
I.3.3. Facteurs sociaux et risque cardio-métabolique.....	55
I.3.3.1. Position socio-économique et risque cardio-métabolique.....	55
I.3.3.2. Autres facteurs sociaux et risque cardio-métabolique.....	57
I.4. Interaction entre facteurs psychologiques et position socio-économique.....	58
I.4.1. Effets de l'interaction sur les événements cardiovasculaires.....	58
I.4.1.1. Etudes concernant le stress professionnel.....	58
I.4.1.2. Etudes concernant d'autres facteurs de risque psychologiques.....	59
I.4.2. Effets de l'interaction sur les facteurs de risque cardiovasculaire.....	60
I.4.2.1. Etudes concernant le stress professionnel.....	60

I.4.2.2. Etudes concernant d'autres facteurs de risque psychologiques.....	60
I.5. Justification du travail de thèse.....	62
I.6. Objectifs.....	62
Partie II. Interactions entre stress perçu et PCS sur le risque cardio-métabolique :	
Etudes n° 1, n° 2 et n° 3.....	65
II.1. Méthodologie générale.....	65
II.1.1. Populations d'étude.....	65
II.1.1.1. Base de données du Centre d'Investigations Préventives et Cliniques.....	65
II.1.1.2. Etude Prospective Parisienne 3.....	66
II.1.2. Variables utilisées.....	66
II.1.2.1. Stress perçu.....	66
II.1.2.2. Pression artérielle (PA) et pression artérielle élevée.....	67
II.1.2.3. Glycémie et diabète.....	67
II.1.2.4. Cholestérol, triglycérides et hypercholestérolémie.....	68
II.1.2.5. Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS).....	68
II.1.2.6. Statut tabagique.....	69
II.1.2.7. Consommation d'alcool.....	69
II.1.2.8. Activité physique.....	70
II.1.2.9. Etat de santé perçu.....	70
II.1.2.10. Humeur dépressive.....	70
II.1.2.11. Prise de médicaments.....	70
II.1.2.12. Autres variables.....	71
II.1.3. Analyses statistiques.....	71
II.2. Etude n° 1 : Stress et pression artérielle élevée.....	73
II.2.1. Introduction.....	73
II.2.2. Matériel et méthodes.....	74
II.2.2.1. Population d'étude.....	74
II.2.2.2. Variables utilisées.....	74
II.2.2.3. Analyses statistiques.....	75
II.2.3. Résultats.....	76
II.2.3.1. Analyses descriptives en fonction de la présence d'une pression artérielle élevée.....	76
II.2.3.2. Associations entre variables dépendantes et pression artérielle élevée stratifiées par sexe.....	83
II.2.3.3. Analyses supplémentaires.....	84
II.2.4. Discussion.....	86
II.2.4.1. Résumé des principaux résultats.....	86
II.2.4.2. Forces et limites.....	87
II.2.4.3. Hypothèses explicatives.....	88
II.2.4.4. Conclusion.....	90
II.3. Etude n° 2 : Stress et diabète.....	92
II.3.1. Introduction.....	92
II.3.2. Matériels et méthodes.....	93
II.3.2.1. Population d'étude.....	93
II.3.2.2. Variables utilisées.....	93
II.3.2.3. Analyses statistiques.....	94
II.3.3. Résultats.....	95
II.3.3.1. Analyses descriptives en fonction de la présence d'un diabète.....	95
II.3.3.2. Associations entre stress perçu et diabète incident.....	99
II.3.3.3. Analyses de sensibilité.....	103

II.3.4. Discussion	104
II.3.4.1. Résumé des principaux résultats	104
II.3.4.2. Forces et limites	105
II.3.4.3. Hypothèses explicatives	106
II.3.4.4. Conclusion	108
II.4. Etude n° 3 : Stress et marqueur préclinique d'athérosclérose	109
II.4.1. Introduction.....	109
II.4.2. Matériel et méthodes.....	109
II.4.2.1. Population d'étude	109
II.4.2.2. Variables utilisées	110
II.4.2.3. Analyses statistiques	110
II.4.3. Résultats.....	111
II.4.3.1. Analyses descriptives par tertiles d'épaisseur intima-media (EIM)	111
II.4.3.2. Associations entre stress perçu et épaisseur intima-media (EIM)	115
II.4.3.3. Analyses de sensibilité	121
II.4.4. Discussion	121
II.4.4.1. Résumé des principaux résultats	121
II.4.4.2. Forces et limites	121
II.4.4.3. Hypothèses explicatives	123
II.4.4.4. Conclusion	124
Partie III. Etude n° 4 : dépression et risque de maladie coronarienne	125
III.1. Matériel et méthodes	126
III.1.1. Population d'étude	126
III.1.2. Variables utilisées.....	126
III.1.2.1. Symptomatologie dépressive	126
III.1.2.2. Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS).....	128
III.1.2.3. Score de risque cardiovasculaire.....	128
III.1.3. Analyses statistiques.....	129
III.2. Résultats	129
III.2.1. Analyses descriptives et calcul du score	129
III.2.2. Associations entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans	133
III.3. Discussion	135
III.3.1. Résumé des principaux résultats	135
III.3.2. Forces et limites	136
III.3.3. Hypothèses explicatives.....	137
III.3.4. Conclusion	138
Partie IV. Discussion générale	139
IV.1. Synthèse des résultats	139
IV.2. Synthèse des forces et limites	139
IV.3. Hypothèses explicatives.....	140
IV.3.1. Hypothèses explicatives concernant le rôle modérateur de la position socio-économique.....	140
IV.3.1.1. Proposition d'un modèle explicatif	140
IV.3.1.2. Effet direct de la position socio-économique sur les facteurs psychologiques	142
IV.3.1.3. Effet indirect de la position socio-économique sur les facteurs psychologiques	142
IV.3.1.4. Hypothèses comportementales	143
IV.3.1.5. Hypothèses biologiques.....	144

IV.3.1.6. Autres explications	145
IV.3.1.7. Cas particulier des associations négatives chez les individus de profession et catégorie socioprofessionnelle élevée.....	147
IV.3.2. Hypothèses explicatives concernant le rôle modérateur du sexe	148
IV.4. Perspectives.....	150
IV.4.1. Perspectives de recherches	150
IV.4.2. Perspectives d'applications en santé publique et pratique clinique	151
Références.....	153
Annexes.....	195
Annexe A. Résultats préliminaires sur l'association entre alexithymie et incidence d'événements cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX.....	195
Annexe B. Auto-questionnaire de dépression de Pichot dans sa forme abrégée (QD2A)	197
Annexe C. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study (Journal of Hypertension)	198
Annexe D. Comparaison des caractéristiques des participants inclus et exclus de l'étude n° 1	206
Annexe E. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study (Diabetes & Metabolism)	208
Annexe F. Comparaison des caractéristiques des participants inclus et exclus de l'étude n° 2	216
Annexe G. Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III (International Journal of Cardiology)	218
Annexe H. Graphiques de vérification de l'hypothèse de linéarité de l'association entre stress perçu et épaisseur intima-media	224
Annexe I. Caractéristiques des participants de l'étude n° 3 (N=5 140) par tertiles de stress perçu	225
Annexe J. When blue-collars feel blue: Depression and low occupational grade as synergistic predictors of incident coronary heart disease in middle-aged working individuals (en révision dans Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes)	227
Annexe K. Questionnaire Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)	248

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des hommes participants de l'étude (N=13 652) selon la présence d'une pression artérielle élevée à la deuxième visite.....	79
Tableau 2. Caractéristiques des femmes participantes de l'étude (N=6 114) selon la présence d'une pression artérielle élevée à la deuxième visite.....	81
Tableau 3. Associations entre chaque variable à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi dans des modèles multivariés.....	83
Tableau 4. Associations pour chaque PCS entre stress perçu à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi dans des modèles multivariés chez les femmes.....	85
Tableau 5. Caractéristiques des participants de l'étude (N=22 567) selon la présence d'un diabète à la deuxième visite.....	97
Tableau 6. Associations multivariées (OR [95% IC]) entre stress perçu à l'inclusion et diabète au cours du suivi dans la population totale et stratifié par PCS.....	100
Tableau 7. Association entre chaque variable et le risque de diabète dans le modèle ajusté sur toutes les variables (modèle 4).....	101
Tableau 8. Caractéristiques des participants de l'étude (N=5 140) par tertiles de l'épaisseur de l'intima-média (EIM) carotidienne.....	113
Tableau 9. Associations multivariées (b [95% IC]) entre stress perçu et épaisseur intima-média (EIM) dans la population totale et stratifiée par PCS.....	115
Tableau 10. Associations entre chacune des variables et l'épaisseur intima-media (EIM) dans le modèle 4 dans l'ensemble de la population.....	117
Tableau 11. Association entre chacune des variables et l'épaisseur intima-media (EIM) dans le modèle 4 chez les participants chômeurs.....	119
Tableau 12. Caractéristiques des participants de l'étude (N=34 059) et données pour calculer le score de risque de maladie coronarienne.....	132
Tableau 13. Associations (b [95% IC]) entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes.....	133
Tableau 14. Associations (b [95% IC]) entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans chez les femmes.....	134

Listes des figures

Figure 1. Modélisation des relations entre les facteurs de risque cardio-métabolique évoqués dans la thèse	26
Figure 2. Modèle du stress transactionnel de Lazarus et Folkman	38
Figure 3. Modèle du stress professionnel de Karasek.....	44
Figure 4. Modèle du stress professionnel de Siegrist	45
Figure 5. Cadre conceptuel des travaux de la thèse	64
Figure 6. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 1.....	77
Figure 7. Associations multivariées pour chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) entre stress perçu à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi chez les femmes.....	86
Figure 8. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 2.....	96
Figure 9. Associations multivariées pour chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) entre tertiles de stress perçu à l'inclusion et risque de diabète au cours du suivi.....	103
Figure 10. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 3.....	112
Figure 11. Moyennes multi-ajustées de l'épaisseur intima-media (EIM) par tertiles de stress perçu dans chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS)	116
Figure 12. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 4.....	131
Figure 13. Pourcentage de risque prédit de maladie coronarienne par profession et catégorie socioprofessionnelle chez les hommes avec et sans symptomatologie dépressive.....	135
Figure 14. Pourcentage de risque prédit de maladie coronarienne par profession et catégorie socioprofessionnelle chez les femmes avec et sans symptomatologie dépressive	135
Figure 15. Modèle explicatif des relations entre facteurs psychologiques, risque cardio-métabolique et position socio-économique.....	141

Abréviations

AHA *American Heart Association*

AVC Accident Vasculaire Cerebral

BPM Battements Par Minute

CAMSIS échelle de CAMbridge d'Interaction Sociale et de Stratification

CES-D *Center for Epidemiologic Studies Depression scale*

CONSTANCES CONSulTANts des Centres d'Examens de Santé

CV CardioVasculaire

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDC Épisode Dépressif Caractérisé

EGP classes d'Erikson, Goldthorpe et Portecarero

EIM Epaisseur Intima-Media

ENNS Etude Nationale Nutrition Santé

EPICES Évaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examens de Santé

EPP3 Étude Prospective Parisienne 3

EPS Examen Périodique de Santé

ESPT État de Stress Post-Traumatique

ET Écart-Type

GAZEL GAZ de France ELectricité de France

GHQ *General Health Questionnaire*

HDL cholestérol *High Density Lipoprotein* cholestérol

HHS Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien

HTA HyperTension Artérielle

IC Intervalle de Confiance

IDF *International Diabetes Federation*

IMC Indice de Masse Corporelle

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPC Investigations Préventives et Cliniques

IPD-WORK *Individual-Participant-Data meta-analysis in WORKing populations*

LDL cholestérol *Low Density Lipoprotein* cholestérol

MONA LISA MOnitoring NationalL du rISque Artériel

NHLBI *National Heart, Lung, and Blood Institute*

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OR Odds-Ratio

PA Pression Artérielle

PCS Profession et Catégorie Socioprofessionnelle

PSE Position Socio-Economique

PSS-4 *4-item Perceived Stress Scale*

QD2A Auto-Questionnaire de Dépression de Pichot dans sa forme Abrégée

SIPP *Survey of Income and Program Participation*

SNA Système Nerveux Autonome

SU.VI.MAX SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

Valorisations scientifiques

Articles en lien avec le travail doctoral

Wiernik E, Nabi H, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon JM, Thomas F, Ducolombier C, Danchin N, Limosin F, Consoli SM, Lemogne C. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *Journal of Hypertension*. 2014 Oct;32(10):1979-86.

Wiernik E, Lemogne C. Les concepts liés au stress à l'usage du cardiologue. *Réalités cardiologiques*. 2015 Dec;314:12-15.

Wiernik E, Nabi H, Thomas F, Pannier B, Hanon O, Simon T, Simon JM, Danchin N, Limosin F, Czernichow S, Lemogne C. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes & Metabolism*. 2016 Mar 4. pii: S1262-3636(16)30009-X.doi: 10.1016/j.diabet.2016.01.004.

Wiernik E, Lemogne C, Thomas F, Perier MC, Guibout C, Nabi H, Laurent S, Pannier B, Boutouyrie P, Jouven X, Empana JP. Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III. *International Journal of Cardiology*. 2016 Jul 5;221:1025-1030.

Lemogne C, Meneton P, **Wiernik E**, Quesnot A, Consoli S.M, Ducimetière P, Nabi H, Empana JP, Hoertel N, Limosin F, Goldberg M, Zins M. When blue-collars feel blue: Depression and low occupational grade as synergistic predictors of incident coronary heart disease in middle-aged working individuals. (*en cours de révision dans Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*)

Autres publications durant la période du doctorat

Vulser H, **Wiernik E**, Tartour E, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon JM, Ducolombier C, Consoli SM, Danchin N, Limosin F, Lemogne C.

Smoking and the Association Between Depressive Symptoms and Absolute Neutrophil Count in the Investigations Préventives et Cliniques Cohort Study.

Psychosomatic Medicine. 2015 Nov-Dec;77(9):1039-49.

Vulser H, **Wiernik E**, Hoertel N, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon JM, Danchin N, Limosin F, Lemogne C. Association between depression and anemia in otherwise healthy adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016 Aug;134(2):150-60.

Empana JP, Perier MC, Singh-Manoux A, Gaye B, Thomas F, Prugger C, Plichart M, **Wiernik E**, Guibout C, Lemogne C, Pannier B, Boutouyrie P, Jouven X. Cross sectional analysis of deprivation and ideal cardiovascular health in the Paris Prospective Study 3. *Heart*. 2016 Jun 27. pii: heartjnl-2016-309502. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309502.

Communications orales

Séminaire du DIM Gestes (2014) – Chantilly, France : Comment mesurer l'effet du stress sur la santé cardiovasculaire ?

Rencontre thématique du conseil régional d'Ile-de-France « Développer les recherches en santé et société dans les DIM » (2014) – Paris, France : Table ronde « Santé et Travail ».

73rd Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (2015) – Savannah, GA : Self-rated health and occupational status explain the association between stress and incident diabetes: evidence from the IPC cohort study.

74th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (2016) – Denver, CO : When blue-collars feel blue: Depression and low occupational grade as synergistic predictors of incident coronary heart disease in the GAZEL cohort.

Communications affichées

73rd Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (2015) – Savannah, GA :
Perceived stress is associated with early atherosclerosis in unemployed individuals: evidence from the Paris Prospective Study III.

74th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (2016) – Denver, CO :
Occupational status moderates the association between current perceived stress and incident diabetes: evidence from the IPC cohort study.

Partie I. Introduction générale

I.1. Physiopathologie et épidémiologie cardiovasculaire

I.1.1. Système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire (CV), est composé du cœur et du réseau vasculaire, qui comprend le système artériel, apportant le sang du cœur aux organes et le système veineux qui le transporte des organes vers le cœur. Son rôle clé consiste à apporter l'oxygène et les nutriments aux tissus ainsi qu'à éliminer les produits de dégradation de l'activité cellulaire. Cependant, les besoins métaboliques des organes peuvent être spécifiques et différents selon les instants ou les conditions environnementales. De ce fait, la perfusion sanguine des tissus doit pouvoir être contrôlée de façon rapide et précise. Cette adaptation s'effectue grâce à un système complexe de régulation [1].

I.1.1.1. Physiologie cardiaque

Bien qu'il ne soit pas réduit à une simple fonction mécanique, le cœur peut être vu comme un assemblage d'une pompe droite et d'une pompe gauche, travaillant de façon synergique pour irriguer l'ensemble du corps. Chacune de ces parties est composée d'une antichambre (l'oreillette) et d'une chambre principale (le ventricule) ainsi que d'un système de valve permettant d'orienter le flux sanguin dans une seule direction. Le cœur « gauche » reçoit du sang oxygéné des poumons et l'évacue vers les organes via l'aorte tandis que le cœur « droit » reçoit le sang désoxygéné capté des tissus via le système veineux. Ce sang est redirigé vers les poumons, où s'effectuent l'échange entre oxygène et dioxyde de carbone. Le retour de ce sang oxygéné au cœur « gauche » marque la fin du cycle.

Le cycle cardiaque est assuré par la contraction d'un tissu musculaire, le myocarde, qui est lui-même irrigué par les artères coronaires. Ces contractions, qui dépendent de l'activité automatique des cellules myocardiques mais également de l'influence d'autres systèmes comme le système nerveux autonome (SNA) ou l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HSS), déterminent le débit cardiaque qui représente le volume en litres de sang éjecté par le ventricule gauche par unité de temps.

Par exemple, en cas de situation de stress, l'activité coordonnée des deux branches du SNA (sympathique et parasympathique) et de l'axe HSS permet une augmentation du débit

cardiaque. D'une part, l'inhibition du système nerveux parasympathique entraîne une hausse de la fréquence cardiaque. De plus, la stimulation de la branche sympathique déclenche une sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline qui augmentent la fréquence et la contractilité cardiaques. Au-delà de ces effets directs, la régulation du tonus vasculaire (voir paragraphe suivant) par le SNA contribue à la performance du myocarde. Par exemple, un remplissage ventriculaire plus important, secondaire à un retour veineux plus rapide, va produire une contraction ventriculaire plus massive. Enfin, l'activation de l'axe HSS provoque une sécrétion surrénalienne de cortisol, qui potentialise les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline et qui contribue de façon indépendante aux mêmes effets que ces catécholamines [1].

I.1.1.2. Physiologie vasculaire

Le système vasculaire, composé des artères, capillaires et veines, constitue un vaste réseau permettant la circulation du sang. De plus, il assure la fonction de réservoir de pression qui absorbe et lisse les pulsations du flux sanguin produites par l'alternance entre contraction (systole) et relaxation (diastole) ventriculaire. Ce rôle est plus spécifiquement dévolu aux artères, en raison de leurs propriétés élastiques uniques. Ainsi, un ajustement de la pression va être réalisé, que ce soit en cas de hautes pressions générées lors de la systole ou pour le maintien d'une pression minimale pendant la diastole.

Au niveau histologique, le sang circule à travers une lumière entourée par une seule couche de cellules endothéliales (l'intima), elle-même recouverte d'une couche de cellules musculaires lisses (la media) puis d'une couche externe (l'adventice). En agissant sur les cellules de l'intima et de la media, le SNA et d'autres mécanismes locaux vont pouvoir réguler dynamiquement le tonus vasculaire. Ainsi, le flux sanguin destiné aux organes est précisément contrôlé en fonction des besoins métaboliques associés aux niveaux et types d'activités.

Comme pour le cœur, la régulation du système vasculaire est complexe et multifactorielle, impliquant des éléments du SNA, des mécanismes d'auto-régulation locaux ainsi que des systèmes annexes (par ex. système rénine-angiotensine-aldostérone). Une telle régulation ne peut être menée à bien que par une série de boucles pouvant détecter des changements dans la fonction circulatoire, en suivant d'éventuelles modifications, comme l'oxygénation via les chémorécepteurs, ou la pression artérielle (PA) par les barorécepteurs. Par exemple, lorsque la PA augmente, les barorécepteurs carotidiens et du sinus aortique sont

activés, provoquant une inhibition de l'activité sympathique et une augmentation du tonus parasympathique, aboutissant à une diminution de la PA [1].

I.1.2. Athérosclérose et maladies cardiovasculaires

Les maladies CV comprennent les maladies cardiaques, vasculaires cérébrales ainsi que les pathologies des vaisseaux sanguins. On peut notamment distinguer les maladies CV dues à l'athérosclérose (voir section suivante) et celles qui n'en dépendent pas. Dans la première catégorie, on retrouve les coronaropathies, certaines maladies cérébro-vasculaires et les maladies de l'aorte et des artères, dont les artériopathies périphériques. Les autres pathologies, indépendantes de l'athérome, comprennent les cardiopathies congénitales, les cardiomyopathies, les valvulopathies et les cardiopathies rythmiques (ainsi que leurs complications cérébro-vasculaires).

Les maladies CV représentent la première cause de mortalité dans la majorité des pays, sauf ceux dont le revenu moyen est le plus bas [2] et quelques exceptions, dont la France [3]. Plus de 17 millions de décès par an, soit un tiers de tous les décès, sont attribuables à ces maladies [4]. Cette proportion se vérifie aux Etats-Unis avec 222,9 décès imputables aux maladies CV pour 100 000 Américains en 2013, dont 269,8 chez les hommes et 184,8 chez les femmes. De plus, 35% de des décès étaient survenus avant l'âge de 75 ans, âge inférieur à l'espérance de vie moyenne actuelle de 78,8 années [5]. En France, pour la même année, les chiffres de mortalité CV étaient de 64 200 décès (soit 22,9%) pour les hommes et de 74 700 décès (soit 27%) pour les femmes. Ainsi, au total, 25 % des décès étaient attribués à une cause CV, tandis que les tumeurs représentaient 28,7% [3].

L'impact socio-économique de ces pathologies est également très important. Ainsi, en 2009, les coûts liés aux maladies CV atteignaient 106 milliards d'euros, soit 9% des dépenses totales de santé de l'Union Européenne [6]. Aux Etats-Unis, pour 2011-2012, les coûts annuels estimés pour les maladies CV étaient de 316,6 milliards de dollars, dont 193,1 milliards en coûts directs (services hospitaliers, médecins et autres professionnels, médicaments prescrits, soins de santé à domicile et autres biens médicaux durables) et 123,5 milliards de dollars en coûts indirects estimant la perte de productivité future (décès prématurés d'origine CV) [5]. Par comparaison, le coût direct estimé de tous les cancers était de 88,7 milliards de dollars.

I.1.2.1. Athérosclérose

La maladie athérosclérotique est le principal processus pathologique sous-jacent entraînant les principales maladies CV tels que les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires [5]. Il s'agit d'un processus inflammatoire affectant les vaisseaux de grand et moyen calibre, dont le développement se fait sur de nombreuses années et débute dans l'enfance et l'adolescence [7]. Lorsque l'endothélium de ces vaisseaux sanguins est exposé à des niveaux élevés de lipoprotéines de cholestérol de basse densité (LDL cholestérol) et à certaines autres substances, telles que les radicaux libres, il devient perméable aux lymphocytes et aux monocytes. Ces cellules migrent dans les couches profondes de la paroi du vaisseau sanguin. Une série de réactions se produit, attirant les particules de LDL cholestérol au niveau de la lésion. Ces particules sont englouties par les monocytes, qui sont ensuite transformés en macrophages, dits spumeux. L'accumulation de ces macrophages spumeux constitue le premier stade de l'athérome, à savoir la strie lipidique.

Les cellules musculaires lisses migrent ensuite vers cette strie à partir des couches plus profondes de la media où ils forment, avec du collagène, une chape fibreuse. De façon simultanée, les macrophages impliqués dans la réaction initiale débutent leur mort cellulaire, ce qui entraîne la formation d'un noyau nécrotique couvert par la chape fibreuse. Ces lésions, appelées plaques athéromateuses, grandissent au fur et à mesure que les cellules et les lipides s'y accumulent. Tandis que la plaque grandit, elle va réduire davantage la lumière du vaisseau. Si le processus se poursuit, la plaque peut se rompre : des fragments lipidiques et des débris cellulaires sont libérés dans la lumière du vaisseau. Ceux-ci sont exposés à des agents thrombogènes, ce qui va entraîner la formation d'un thrombus qui peut boucher un vaisseau sanguin.

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour mesurer l'importance de l'athérosclérose, y compris chez des sujets sans manifestations cliniques de maladies CV. Les techniques d'imagerie utilisées sont notamment l'échographie, pour mesurer l'épaisseur intima-média (EIM) ou la présence de plaques carotidiennes, et le scanner pour détecter des calcifications coronaires.

I.1.2.2. Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'accident vasculaire cérébral (AVC) peut être de deux types. Le cas le plus fréquent (80%) est l'AVC ischémique, qui correspond à la diminution importante ou complète du flux sanguin au niveau d'une artère qui irrigue le cerveau, et dont la cause principale est l'athérosclérose [8]. Le second type est l'AVC hémorragique, due à la rupture d'une artère

cérébrale, en raison d'une HTA dans la majorité des cas. Dans le monde, l'AVC est la deuxième cause de mortalité avec 6,7 millions (11,9%) de décès qui lui sont imputables [2]. En France, il s'agit de la troisième cause de mortalité pour les hommes et de la première pour les femmes [3]. L'AVC est également souvent responsable de séquelles potentiellement invalidantes. Il représente ainsi en France la première cause de handicap moteur non traumatique et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer [8].

I.1.2.3. Maladie coronarienne

La maladie coronarienne, ou cardiopathie ischémique, correspond à un ensemble de troubles dus un apport insuffisant en oxygène au myocarde, à cause du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau des artères coronaires. L'occlusion de ces artères peut être plus ou moins complète et rapide et provoquer des lésions de gravité variable, allant de l'ischémie à la nécrose myocardique. Les principales manifestations cliniques des cardiopathies ischémiques sont l'angor stable, le syndrome coronarien aigu, l'infarctus du myocarde non fatal et la mort subite d'origine coronarienne. De plus, les lésions du myocarde peuvent entraîner des insuffisances cardiaques, aiguës ou chroniques [9].

Les cardiopathies ischémiques constituent la première cause de mortalité dans le monde avec 7,4 millions (13,2%) de décès en 2012, soit une augmentation de 35% depuis 1990 [10]. Toutefois, ces chiffres sont modifiés de façon drastique par la région géographique, le sexe et l'origine ethnique. Par exemple, les taux de mortalité (pour 100 000 habitants) par maladie coronarienne varient d'un facteur 20 chez les hommes (allant de 35 en Corée du Sud à plus de 733 en Ukraine) et d'un facteur 30 chez les femmes (allant de 11 en France à près de 313 en Ukraine) [4]. Malgré une nette diminution de la mortalité par coronaropathie depuis les années 1980 en France, où le taux est le plus bas d'Europe, cette pathologie représente la deuxième cause de décès chez les femmes (après les maladies cérébro-vasculaires) ainsi que chez les hommes (après les cancers des voies respiratoires). Aux Etats-Unis, les événements coronariens étaient responsables, en 2013, d'environ 1 décès sur 7, soit plus du double qu'en France [11].

I.1.3. Facteurs de risque cardio-métabolique

Les facteurs de risque cardio-métaboliques sont les facteurs qui favorisent la survenue d'une maladie CV, notamment athérosclérotique ainsi qu'un diabète de type 2 (voir Figure 1).

Ils peuvent d'une part être non modifiables et correspondre à des facteurs démographiques (par ex. âge ou sexe), génétiques [12] ou à des antécédents périnataux (par ex. naissance prématurée ou retard de croissance) [13]. D'autre part, ces facteurs peuvent être modifiables. Dans cette catégorie, on peut distinguer les facteurs comportementaux (notamment tabagisme, inactivité physique, mauvaise alimentation ou excès d'alcool) et les facteurs biomédicaux (par ex. HTA, dyslipidémie ou obésité) [10,14-16]. Enfin, d'autres variables comme un antécédent familial de maladie CV ou l'ethnicité reflètent à la fois l'effet de facteurs de risque génétiques, ainsi que de facteurs comportementaux et environnementaux partagés [5].

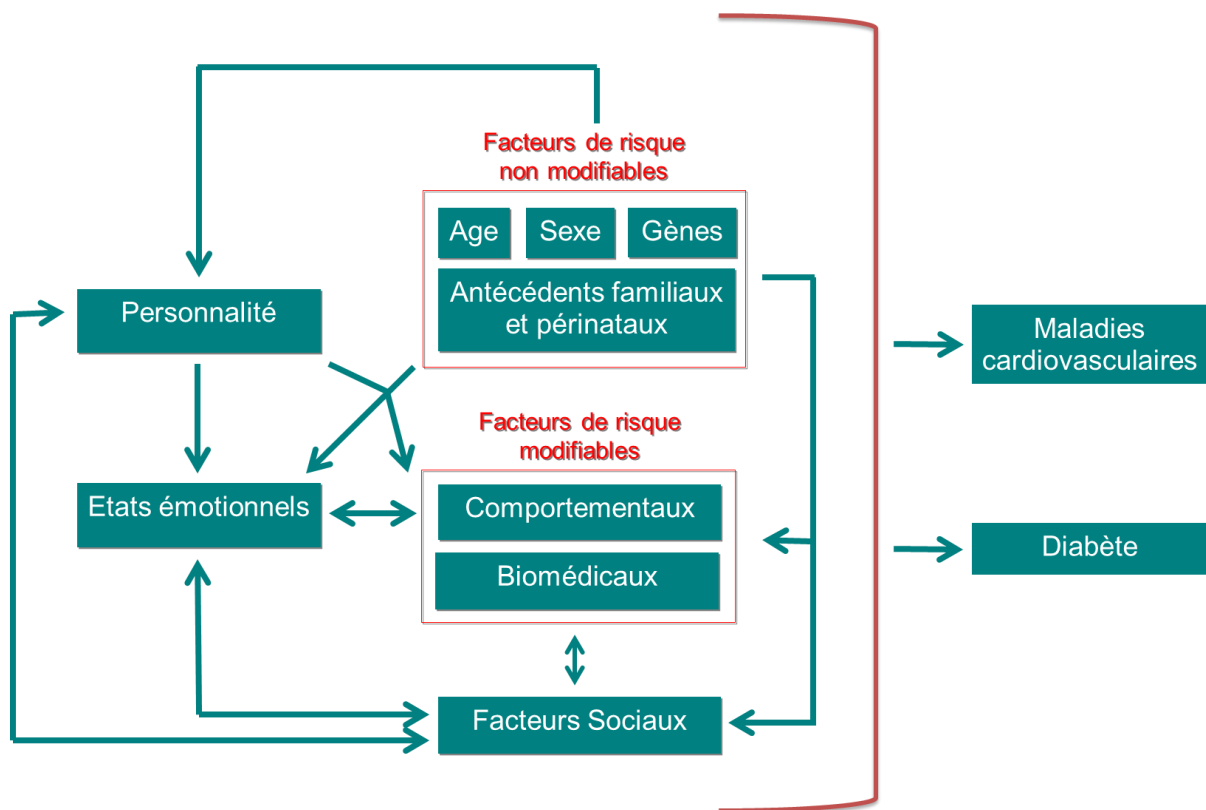


Figure 1. Modélisation des relations entre les facteurs de risque cardio-métabolique évoqués dans la thèse

Par souci de clarté, la figure a été simplifiée. Ainsi n'apparaissent pas les éventuelles interactions entre facteurs, notamment entre facteurs psychologiques et facteurs sociaux, qui seront décrites dans la suite de l'introduction.

Il sera question dans la suite de ce chapitre de l'HTA et du diabète, qui ont fait l'objet de deux études, du syndrome métabolique dont il sera fait mention à plusieurs reprises ainsi que des facteurs psychosociaux qui sont au cœur du sujet de cette thèse.

I.1.3.1. Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA désigne une augmentation anormale de la PA qui persiste lorsque le sujet est au repos. Les définitions cliniques de l'HTA peuvent varier considérablement dans les publications car il est difficile de déterminer une valeur seuil précise, du fait de la relation continue entre PA et risque CV [17]. On estime que ce dernier débute à partir de 115 mmHg de PA systolique ou 75 mmHg de PA diastolique mais l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a retenu un seuil de 140/90 mmHg, au-delà duquel un traitement antihypertenseur serait bénéfique. A des fins de surveillance, la définition suivante de l'HTA a été proposée [5]:

- PA systolique ≥ 140 mm Hg ou PA diastolique ≥ 90 mmHg (constatées à trois reprises, lors de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois [18]);
- ou prise d'un traitement antihypertenseur ;
- ou avoir eu au moins deux fois l'information par un médecin ou un autre professionnel de santé que l'on est hypertendu.

La physiopathologie de l'HTA n'est pas complètement élucidée et fait intervenir de nombreux mécanismes biologiques. De plus, sa cause est inconnue dans la majorité (90%) des cas (HTA essentielle). Cependant, sa survenue a été associée avec de nombreux facteurs de risque, en particulier l'âge, l'ethnicité, des antécédents familiaux de HTA et des facteurs génétiques, le surpoids, l'inactivité physique, le tabagisme, et l'alimentation (graisses alimentaires, apports sodés importants, apports potassiques faibles, abus d'alcool).

La prévalence mondiale de l'HTA chez les adultes âgés de 25 ans et plus était d'environ 40% en 2008 et le nombre de personnes atteintes d'une HTA non contrôlée est passé de 600 millions en 1980 à près d'un milliard en 2008 [16]. Dans l'étude Monitoring national du risque artériel (MONA LISA) [19] menée entre 2005 et 2007 chez des Français âgés de 35 à 74 ans, la prévalence de l'HTA était estimée à 47,3 % chez les hommes et 35,0 % chez les femmes. Elle augmentait fortement avec l'âge, passant de 23,9 % et 8,6 % dans la tranche d'âge 35-44 ans à 79,8 % et 71,3 % chez les 65-74 ans, chez les hommes et chez les femmes respectivement. Dans une autre étude (Etude Nationale Nutrition Santé, ENNS) [20] menée en 2006-2007 chez les Français de 18 à 74 ans, seulement la moitié des personnes hypertendues étaient au courant de leur pathologie. Aux Etats-Unis, sur la base de données de 2009 à 2012, 32,6% des adultes américains de plus de vingt ans avaient une HTA [5].

L'HTA a un impact majeur en termes de morbi-mortalité, puisque dans le monde, on estime que la PA élevée provoque 7,5 millions de décès, soit environ 12,8% du total des décès annuels [10,16]. L'augmentation de la PA est un facteur de risque majeur des maladies coronariennes et cérébro-vasculaires [14]. Dans certains groupes d'âge, le risque de maladies CV double pour chaque augmentation progressive de 20 mmHg de PA systolique et 10 mmHg de PA diastolique, à partir du seuil de 115/75 mmHg. En plus de ces pathologies, la PA non contrôlée peut déterminer une insuffisance cardiaque, rénale, une maladie vasculaire périphérique et des dommages rétiens pouvant entraîner une baisse d'acuité visuelle [2,10,14-16,21].

I.1.3.2. Diabète

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation, qui se traduit par une augmentation de la glycémie [22]. Elle peut être ainsi être définie cliniquement par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) à deux reprises ou une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) à n'importe quel moment de la journée [23]. Il existe plusieurs types de diabète mais le type 2 représente la grande majorité (90%) des cas.

La physiopathologie du diabète de type 2 associe schématiquement une anomalie de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Dans un premier temps, il existe une insulino-résistance, concourant à augmenter la glycémie, avec une diminution du stockage et de l'utilisation du glucose et une stimulation de la néoglucogénèse hépatique. L'âge, l'obésité et la répartition abdominale des graisses, le terrain génétique et la sédentarité sont autant de facteurs favorisant la résistance à l'insuline. Après des années d'hyperinsulinisme, l'insulinémie décroît progressivement, ce qui va entraîner une augmentation de la néoglucogénèse hépatique, responsable de l'hyperglycémie à jeun.

En 2014, 422 millions d'individus étaient atteints de diabète dans le monde, avec une prévalence chez les adultes estimée à 8,5% [24]. La prévalence de cette maladie ne cesse de croître (elle était de 4,7% en 1980) et les prévisions la placent comme cinquième cause de décès à l'horizon 2030 (huitième cause actuellement) [25]. En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était à 4,7% en 2013, soit plus de 3 millions de personnes [26], avec un pic de prévalence observé entre 75 et 79 ans, correspondant à 20 % des hommes et 14 % des femmes de cette tranche d'âge [27]. En dehors de la fréquence du diabète traité pharmacologiquement, il faut ajouter la prévalence du diabète diagnostiqué et non traité ainsi

que celle non diagnostiqué. Dans l'étude ENNS [28], ces prévalences ont été estimées respectivement à 0,6 % et 1 %. Ainsi, dans cette tranche d'âge, environ 20 % des personnes diabétiques ne seraient pas diagnostiquées.

Le diabète est un responsable de nombreuses complications médicales, dont certaines sont mortelles. En 2012, le diabète a été responsable de 1,5 million de décès à l'échelle mondiale, sans compter les 2,2 millions de décès supplémentaires dus à un taux de glycémie non optimal. L'espérance de vie des hommes diabétiques est diminuée en moyenne de 7,5 ans et celle des femmes de 8,2 ans [29]. Les maladies CV représentent environ 60% des causes de mortalité et le risque d'événements CV est deux à trois fois plus élevé chez les personnes atteintes de diabète, en particulier chez les femmes. Les patients atteints de diabète ont également un moins bon pronostic après un événement CV. Par ailleurs, le diabète est une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputation des membres inférieurs.

I.1.3.3. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un facteur de risque composite de maladies CV et de diabète de type 2, qui reflète le regroupement de facteurs de risque cardio-métabolique individuels liés à l'obésité abdominale et à la résistance à l'insuline. Bien qu'un certain nombre de définitions cliniques aient été proposées pour définir le syndrome métabolique, plusieurs associations scientifiques, notamment l'*International Diabetes Federation* (IDF), le *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) et l'*American Heart Association* (AHA), ont essayé de les harmoniser [30]. Selon cette définition, le syndrome métabolique est diagnostiqué lorsque trois des cinq facteurs de risque suivants sont présents :

- une glycémie à jeun ≥ 100 mg/dL ou la prise d'un traitement antidiabétique ;
- un HDL cholestérol < 40 mg/dL chez les hommes ou < 50 mg/dL chez les femmes ou la prise d'un traitement spécifique ;
- une triglycéridémie ≥ 150 mg/dL ou la prise d'un traitement pour l'hypertriglycéridémie ;
- un tour de taille > 102 cm chez les hommes ou 88 cm chez les femmes (des seuils différents peuvent exister selon l'origine des individus) ;
- une PA systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou la prise d'un traitement antihypertenseur.

Selon la définition employée, la prévalence du syndrome métabolique en France en 2006-2007 se situait entre 14,1% et 21,1% dans l'étude ENNS [31]. Le risque de syndrome

métabolique augmentait drastiquement avec l'âge, quelle que soit la définition utilisée, mais ne variait pas en fonction du sexe. Ainsi, la prévalence du syndrome métabolique serait donc plus modérée en France que dans d'autres pays occidentaux (par ex. 28% au Luxembourg en 2007-2008 ou 46% en Grèce en 2003-2004).

I.1.3.4. Facteurs psychosociaux

Des scores prédictifs de maladies CV ou de diabète ont été créés afin de calculer la probabilité qu'une telle pathologie survienne dans un délai donné (généralement 5 ou 10 ans). L'un des plus anciens et des plus répandus est celui de Framingham, qui combine plusieurs facteurs de risque dits « traditionnels » comme le tabagisme, une HTA ou une cholestérolémie élevée [32]. Cependant, de nombreuses autres caractéristiques des individus ou de leur environnement ont été considérées comme des facteurs de risque potentiels de maladies CV. Il s'agit notamment des facteurs psychosociaux qui, bien qu'ils ne soient pas désignés comme « traditionnels », sont supposés depuis longtemps avoir un effet sur le risque cardio-métabolique (voir chapitre I.2).

En effet, il est souvent question de facteur psychosocial, notamment dans le domaine de la santé CV, pour désigner « une mesure qui relie potentiellement un phénomène psychologique à l'environnement social et aux changements physiopathologiques » [33]. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle de ce terme [34]. Certains auteurs [35-36] considèrent qu'il doit se limiter aux processus psychologiques issus de l'interaction entre les individus et leur environnement (par ex. support social) et ne pas inclure des caractéristiques psychologiques propres aux individus (par ex. dépression ou hostilité). D'autres chercheurs [37-39] ne font pas une telle restriction en estimant que caractéristiques psychologiques et environnement social sont intimement liés. Rozanski et coll. [38] englobent ainsi des facteurs émotionnels (par ex. dépression, anxiété ou hostilité) et des stressors chroniques (par ex. support social faible, position socio-économique (PSE) peu favorisé ou stress au travail). Quant à Von Känel [39], il distingue, au sein des facteurs psychosociaux, ceux liés à l'environnement social, à la personnalité et à l'affectivité négative. Il faut noter que ces deux auteurs intègrent le stress familial à la liste des facteurs psychosociaux. Ces derniers ne se limitent donc pas à la sphère professionnelle, même si ce domaine a été sans doute l'un des plus explorés et l'un de ceux qui a fourni le niveau de preuves le plus élevé (voir section I.2.3.5).

De façon générale, quelle que soit la définition retenue pour définir les facteurs « psychosociaux », ces facteurs ont généralement été étudiés de façon séparée (un seul facteur plus ou moins holistique étant pris en compte) ou parallèle (plusieurs facteurs étant étudiés, avec ou sans ajustement mutuel) mais rarement comment interagissant entre eux. Compte tenu de l'objectif principal de la thèse concernant justement ces interactions (voir chapitre I.6), il a été choisi de distinguer facteurs psychologiques, discutés dans le chapitre I.2., et facteurs sociaux qui font l'objet du chapitre I.3.

I.2. Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique

Celsus écrivait il y a 2000 ans : « le pouls devient plus vif et plus développé par [...] la crainte, la colère, et par toute autre affection de l'âme » [40], inaugurant ainsi la liste des scientifiques qui ont établi un lien entre émotions et système CV. Par exemple, en 1628, dans le livre où il publie ses thèses sur la circulation sanguine, William Harvey déclare : « Toute affection de l'esprit qui accompagne soit la douleur ou le plaisir, l'espoir ou la peur, est la cause d'une agitation dont l'influence s'étend jusqu'au cœur [...] Il n'est pas étonnant que diverses formes de maladies incurables dans les membres et le tronc en soient la conséquence » [41]. Au siècle suivant, lorsque le médecin anglais William Heberden fait les premières descriptions cliniques de l'angine de poitrine, il mentionne parmi les causes possibles « toute perturbation de l'esprit » [42] et le chirurgien John Hunter, qui est également son patient, attribue à ses accès de colère ses crises d'angine de poitrine qui lui seront fatales [43]. De l'autre côté de La Manche, le médecin français Jean Nicolas Corvisart considère que l'augmentation de la prévalence des maladies cardiaques est due à l'anxiété provoquée par les événements de la Révolution [44]. Le XIX^{ème} siècle voit s'épanouir les travaux sur les liens entre système nerveux et CV, notamment avec la parution de l'ouvrage de John C. Williams sur les « palpitations nerveuses et sympathiques du cœur » [45] et de nombreux travaux sur syndromes anxieux et douleurs cardiaques [46,47]. A la même période, Theodor von Dusch constate que les individus investis à l'excès dans leur travail ont un risque cardiaque accru et Sir William Osler, au tournant du XX^{ème} siècle, écrit : « dans l'inquiétude et la tension de la vie moderne, la dégénérescence artérielle n'est pas très répandue mais se développe souvent à un âge relativement précoce. Je crois que la pression élevée à laquelle les hommes vivent [...] est responsable de cela, plutôt que l'excès de nourriture ou de boisson » [48].

Malgré ces observations, parmi d'autres, qui ont jalonné l'Histoire, et le développement de la psychologie comme une discipline à part entière, l'importance des facteurs psychologiques est restée sujette à caution, notamment par rapport à celle des facteurs de risque dits traditionnels [49], ou même considérée comme « principalement du folklore » [50]. Pourtant, devant le fait qu'une part non négligeable des cas de maladies CV n'était pas expliquée par les facteurs de risques reconnus, la recherche d'autres facteurs est devenue une nécessité [51,52]. Une grande avancée dans la reconnaissance de l'implication de facteurs psychologiques dans les pathologies CV a été permise par les résultats de l'étude INTERHEART [53] en 2004. Cette vaste enquête cas-témoin parmi près de 25 000 individus de 52 pays, qui portait sur les facteurs de risque d'infarctus du myocarde, a montré que le pourcentage de risque attribuable aux facteurs psychologiques mesurés était de 32,5%. En comparaison, celui de la consommation de tabac était de 35,7% et celui de l'HTA de 17,9%. En 2010, l'étude INTERSTROKE [54], construite de façon équivalente mais parmi 6000 personnes dans 22 pays et qui s'intéressait aux facteurs de risque d'AVC, a conclu que le pourcentage de risque attribuable au stress et à la dépression était de 9,8%. Malgré leur indéniable apport, ses études ont toutefois pour limite importante leur caractère rétrospectif (voir section I.2.3.3). De plus, leur ampleur a limité le nombre de facteurs psychologiques qui ont pu être examinés [55].

Pourtant, un large éventail de facteurs psychologiques a pu être associé à un risque cardio-métabolique qui est le plus souvent majoré, quoique certaines études se soient également intéressées à des facteurs potentiellement protecteurs. Par souci de clarté, ces facteurs ont été regroupés dans cette introduction en trois catégories : les types de personnalité, les traits de personnalité et les états émotionnels.

La personnalité, définie comme l'ensemble des façons caractéristiques de penser, de ressentir et de se comporter d'un individu [56], peut être étudiée de façon catégorielle (chaque individu est classé ou non dans un type donné) [57]. Une seconde méthode est d'utiliser des traits de personnalité, c'est-à-dire des dimensions sur lesquelles tous les individus sont classés selon leur profil. Dans les deux cas, ces facteurs sont supposés stables dans le temps tandis que le troisième groupe, qui comporte notamment le stress et la dépression, rassemble les facteurs qui sont considérés comme des "états" potentiellement transitoires [58].

En préambule à cette revue non exhaustive de la littérature, il doit être mentionné que les facteurs psychologiques ont pu être impliqués dans le risque d'événements CV par deux voies. La première concerne des émotions aiguës comme un accès de colère ou un événement

stressant intense tel qu'un tremblement de terre, un bombardement ou même assister à un match de football à enjeu [59,60]. Ces événements déclencheurs ou *triggers* peuvent conduire, à travers l'activation du SNA, à des anomalies de la coagulation, une vasoconstriction ou une arythmie cardiaque [61]. La seconde voie suppose un effet plus chronique des facteurs psychologiques, menant à une augmentation progressive du risque cardio-métabolique. Toutefois, les deux processus peuvent être liés ; ainsi, chez des individus avec une athérosclérose, une émotion soudaine peut induire une rupture de plaque aboutissant par exemple à un infarctus du myocarde [62]. Compte-tenu du sujet de cette recherche qui s'intéresse spécifiquement au risque cardio-métabolique, la revue de la littérature concernera essentiellement la seconde voie décrite. De plus, elle n'abordera généralement pas les études pronostiques qui ont examiné les individus ayant déjà eu un événement CV.

I.2.1. Personnalité : approche catégorielle

Le premier facteur psychologique qui fut reconnu comme un facteur de risque CV indépendant a été la personnalité de type A [63]. Développé entre les années 1950 et 1970 à partir des travaux de Rosenman et Friedman [64], ce type de personnalité décrit des individus avec une extrême ambition, un sens de la compétition, un comportement hostile et agressif ainsi qu'un sentiment permanent d'urgence du temps. Alors que plusieurs études le retrouvaient comme facteur de risque, notamment coronarien, des études contradictoires sont apparues dans les années 1980 et la méta-analyse de Myrtek [65] de 2001 concluait à une absence d'association entre type A et maladie coronaire. Depuis, les recherches ont plutôt considéré des traits de personnalité en lien avec le type A, tel que l'hostilité (voir section I.2.2).

Un autre type de personnalité, apparu plus tardivement, est le type D caractérisé par l'association d'une prédisposition aux émotions négatives (affectivité négative) et d'une inhibition sociale [66]. Outre la nature synergique du concept, l'originalité du Type D est d'avoir été définie a priori dans le champ des facteurs psychologiques, non pas tant de risque, que de mauvais pronostic CV [67]. Cependant, des recherches plus récentes, menées par des équipes indépendantes, ont remis en cause cet effet [68,69].

Enfin, une dernière typologie de personnalité qui a été utilisée dans le domaine de la santé CV est celle de Grossarth-Maticek et Eysenck qui distingue 6 catégories associées avec un risque particulier de maladie [70]. Le type II correspond à des individus qui manquent

d'autonomie et se sentent impuissants vis à vis des autres. Ils réagissent avec colère et agressivité face à des obstacles extérieurs rendues responsables des difficultés d'épanouissement personnel. Bien que cette typologie ait souffert de son utilisation dans des travaux, vraisemblablement entachés de fraude [71], liant certains types et risque de cancer, l'association originelle du type II avec un risque CV accru n'a pas été remise en question comme dans le cas du type A, qui a toutefois fait l'objet de bien plus d'études. Récemment, Nabi et coll. [72] ont rapporté un risque augmenté de mortalité CV chez les hommes de type II.

I.2.2. Personnalité : approche dimensionnelle

Comme on l'a évoqué ci-dessus, les recherches dans le domaine CV se sont de plus en plus intéressées à étudier des traits de personnalité plutôt que des types, notamment dans le cas du type A. En considérant que ce dernier était un concept multidimensionnel dont les effets sur la santé pouvaient être contradictoires [51,57], de nombreux auteurs se sont focalisés sur l'une de ses composantes : l'hostilité-colère-agressivité. Bien que ces trois termes ne soient pas synonymes, les études les ont souvent considérés comme les facettes d'un même phénomène (*anger, hostility, and aggression syndrome* de Spielberger [73]) qui a été associé positivement avec des facteurs de risque CV comme l'HTA [74], le diabète [75], le syndrome métabolique [76] ou l'athérosclérose [77]. Un risque majoré d'AVC était également retrouvé malgré la prise en compte des facteurs de risque traditionnels [78], ce qui était également le cas pour la maladie coronaire dans la méta-analyse de Chida [79]. Toutefois, il existe des études récentes [80-82] qui n'ont pas montré d'association tandis que d'autres recherches semblent mettre en évidence l'importance de certains facteurs particuliers tels que la méfiance cynique [83] ou le contrôle de la colère [84].

Parmi les autres traits de personnalité, un certain nombre d'études se sont intéressées au modèle des Big Five [85,86] qui regroupe cinq grands traits (ouverture à l'expérience, conscienciosité, extraversion, agréabilité et névrosisme). Ainsi, un fort degré d'extraversion, que l'on retrouve chez les personnes énergiques, qui recherchent la compagnie de leur semblables et qui ressentent plus facilement et plus fréquemment des émotions positives, a été associé avec un risque plus important de mortalité par AVC [87] et de tabagisme [88,89]. Cependant, ce trait a aussi été associé négativement à certains facteurs de risque cardio-métabolique, comme une dysrégulation du métabolisme du glucose [90], des lipides [91] ou

encore l'inactivité physique [92]. Quant au névrosisme, caractérisé par une instabilité émotionnelle et une tendance à éprouver facilement des émotions négatives, il a été lié à une mortalité accrue par maladie CV [93], notamment coronarienne [87], mais aussi une PA accrue [94]. Au contraire, un niveau important de conscienciosité, marqué par une autodiscipline, une tendance à planifier à l'avance et une organisation orientée vers des buts était négativement associé avec le risque de mortalité CV [87] et la PA [94]. De plus, il s'agissait du seul trait, parmi les cinq testés, qui était associé avec un risque diminué de diabète [95] ou d'obésité [96].

D'autres traits de personnalité, dans le champ de la psychologie positive [97], ont été associés avec un risque CV plus bas, dont un niveau d'optimisme élevé [98,99], de pessimisme bas [100] ou la propension à ressentir des émotions positives (affectivité positive) comme la joie ou l'enthousiasme [82,101]. Enfin, des traits liés à façon dont un individu perçoit la maîtrise qu'il exerce sur son environnement ont également été considérés comme des éléments potentiellement protecteurs. Ainsi, un lieu de contrôle (*locus of control*) interne important, correspondant aux individus qui considèrent que leur sort dépend d'eux-mêmes plutôt que d'une cause extérieure, a été associé à un risque moindre d'infarctus du myocarde dans l'étude INTERHEART [102] mais aussi à une baisse du risque d'obésité ou de PA élevée à l'âge adulte lorsqu'il était mesuré dans l'enfance [103]. D'autres recherches ont mis en exergue les notions proches d'endurance psychologique [104] (*hardiness*) ou de sens de la cohérence [105,106] (*sense of coherence*), définie par la croyance que les événements extérieurs sont compréhensibles, maîtrisables et ont une signification [107].

Enfin, on peut citer l'alexithymie, définie comme une difficulté à identifier et communiquer ses propres émotions [85], et qui a également été associé dans certaines études à une augmentation du risque de mortalité CV [108], d'HTA [109] ou d'athérosclérose [110]. Cependant des analyses que nous menons actuellement sur les données de la cohorte SUPplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants (SU.VI.MAX) [111] ne semblent pas retrouver de lien entre alexithymie et le risque d'incidence de maladies CV (voir Annexe A).

Compte tenu de l'importance de la littérature concernant les liens entre personnalité et risque cardio-métabolique, il n'est pas envisagé dans cette introduction d'être exhaustif sur ce sujet. On peut toutefois globalement noter que les effets de la personnalité sur la santé semblent dépendre de facteurs médiateurs à des degrés divers selon les études [112]. Si certains comportements de santé peuvent avoir parfois un rôle prépondérant dans cette

relation (par ex. la consommation moindre de tabac et d'alcool dans l'association entre conscienciosité et mortalité [113]), le cas opposé (par ex. les mêmes médiateurs expliquent peu la relation entre hostilité et maladie coronarienne [114]) est également retrouvé. Cela suggère que la personnalité peut avoir un effet psychophysiologique plus direct [85], potentiellement à travers les états émotionnels qu'elle favorise ou qu'elle empêche, dont le stress ou la dépression.

I.2.3. Stress

Alors qu'il est largement utilisé, au point d'en être parfois galvaudé, le concept de *stress* n'est pourtant pas simple à circonscrire [115,116]. De fait, *sa*, ou plutôt devrait-on dire *ses* définitions peuvent être multiples et ambiguës, au point de le qualifier de « concept-bateau » [117], voire de « concept-poubelle dans lequel on déverse tout ce qui échappe à l'analyse, à l'identification, et qui, par conséquent, doit être considéré avec prudence, voire méfiance » [118]. Assimilé parfois à la détresse psychologique [119] ou même à la dépression [120,121], il a été alternativement considéré comme : 1) une contrainte extérieure (aussi appelé *stresseur*) perturbant l'équilibre d'un organisme (approche environnementale), 2) la réponse à ce stimulus, notamment dans l'approche biologique examinant l'effet physiologique provoquée, ou 3) la transaction entre l'organisme et l'environnement [122].

I.2.3.1. Définitions du stress et du coping

Le mot *stress* est issu à la fois de l'ancien anglais *distress*, signifiant une situation qui cause de l'anxiété ou de la souffrance et de l'ancien français *estrece*, signifiant étroitesse ou oppression. Il est ainsi un synonyme de pression ou adversité à son apparition en Angleterre, au XIV^{ème} siècle, avant de prendre le sens d'une contrainte physique exercée sur un objet matériel au siècle suivant [123]. De fait, son utilisation est ensuite plutôt réservée aux sciences physiques et à l'industrie. Toutefois, il est également utilisé par métaphore dans le monde médical et en 1910, Osler l'associe au risque d'angine de poitrine [124]. Finalement, ce sont les travaux de Cannon et surtout de Selye qui ont permis la diffusion plus large du terme dans le monde médical et au-delà [125].

A partie de la distinction effectuée au XIX^{ème} siècle par Claude Bernard entre milieu intérieur « dans lequel vivent les éléments des tissus » et milieu extérieur « dans lequel est placé l'organisme » [126], William B. Cannon développe la théorie de l'homéostasie, qui est

la capacité de l'organisme à préserver l'équilibre de son milieu intérieur, c'est-à-dire à maintenir des paramètres physiologiques comme sa glycémie ou sa température à un niveau constant [127]. Puis Hans Selye définit le stress, d'abord appelé *syndrome général d'adaptation*, comme la « réponse non spécifique du corps à toute demande qui lui est faite », c'est-à-dire lorsque son homéostasie est menacée. Cette réponse est donc, quelle que soit la nature du stresser, aussi bien physiologique (blessure, infection) que psychologique (situation menaçante), stéréotypée et peut être découpée en trois phases [128] :

- une réaction d'alarme dans laquelle l'individu mobilise ses ressources afin de s'adapter, par exemple en fuyant ou en combattant ;
- un stade de résistance qui témoigne de l'adaptation au stresser ;
- un stade d'épuisement éventuel si la phase de résistance perdure trop longtemps, où réapparaissent les signes de la réaction d'alarme sans que l'individu ne puisse s'y opposer, ce qui conduit à son décès.

Un exemple fourni par Selye lui-même est celui de l'insuline. Alors que son injection entraîne une diminution de la glycémie (effet spécifique), des larges doses administrées à des animaux provoque une réaction de stress (effet non spécifique), à savoir une sécrétion accrue de catécholamines et de corticoïdes produits par des surrénales hypertrophiées, une atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques ainsi que des ulcères gastro-duodénaux [129]. Ainsi, même si Selye ne rejette pas l'existence d'un éventuel effet spécifique à chaque stresser, le stress repose pour lui sur l'effet non spécifique qui est déclenché.

A partir de ce premier modèle du stress, de nombreux autres, plus complexes, ont été développés tandis que les recherches apportaient des faits nouveaux. En particulier, des études ont montré qu'un même stresser n'induisait pas chez tous les individus la même réaction stéréotypée, ce qui a mené à des définitions plus modernes du stress comme celle « d'une menace à l'homéostasie, perçue de façon consciente ou non, où la réponse [...] dépend notamment [...] de la perception du stresser par l'organisme et de sa capacité perçue à y faire face ». Un des modèles, adapté au stress psychologique, qui rentre dans ce cadre est celui de Lazarus et Folkman [130,131]. Dans cette conception du stress dite transactionnelle (Figure 2), l'individu effectue une double évaluation : celle des causes du stress mais également des ressources dont il dispose pour y faire face. La situation ne sera considérée comme stressante que dans le cas où ces dernières apparaissent insuffisantes pour le sujet.

Lors de l'évaluation « primaire », la pertinence d'un événement est considérée selon les croyances du sujet sur le monde qui l'entoure ainsi que ses buts et ses valeurs : son

questionnement sera : « Suis-je en difficulté ou est-ce bénéfique ? Maintenant ou dans le futur ? De quelle manière ? ». Une évaluation dite « secondaire » a également lieu où le sujet se demande ce qu'il peut faire pour remédier à la situation et quels sont les conséquences envisageables. Si l'événement est jugé sans importance (1), le processus s'arrête. De même, s'il est considéré comme bénin/positif (2), c'est-à-dire s'il doit concourir au bien-être de l'individu, l'évaluation peut le plus souvent prendre fin. Dans les autres cas, l'événement est vu comme a) un préjudice (ou une perte), b) une menace ou c) un défi. La première situation correspond à un dommage qui a déjà eu lieu comme une maladie ou le décès d'un proche. La deuxième se réfère à un dommage qui peut ou doit survenir. Finalement, le défi correspond également à une anticipation mais où la situation paraît plus maîtrisable et positive. Il faut noter que ces différentes catégories ne sont pas mutuellement exclusives et qu'un préjudice pourra entraîner une menace ou qu'une menace peut se transformer en défi.

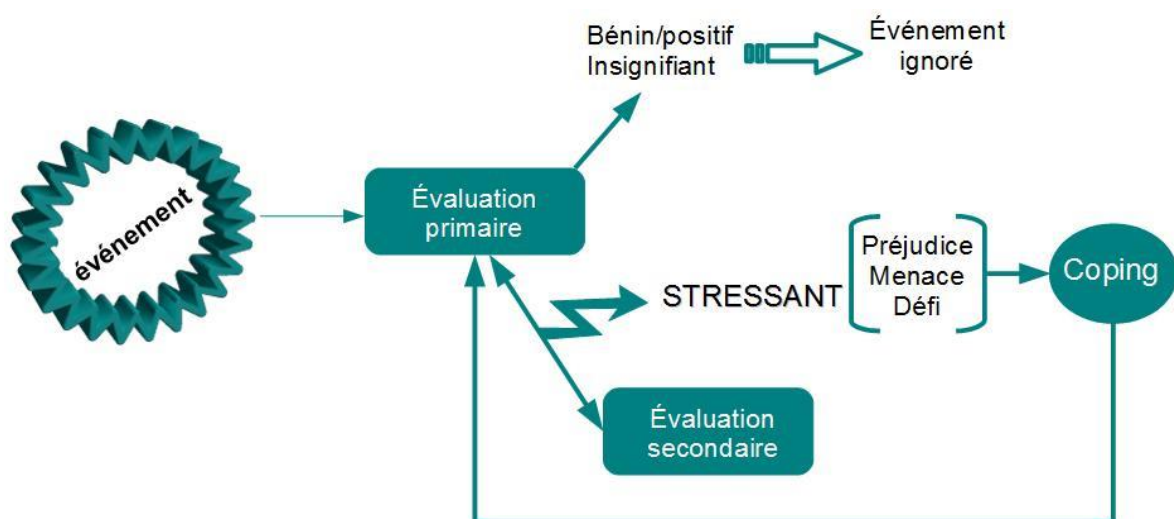


Figure 2. Modèle du stress transactionnel de Lazarus et Folkman

Cette théorie a fait apparaître la notion de *stress perçu* qui met l'accent sur le retentissement subjectif d'un événement. Elle a également mis en lumière le concept de *coping* [130,131] qui désigne les stratégies d'ajustement mises en place par l'individu pour faire face au stress. Bien qu'il n'existe pas de classification consensuelle des stratégies de *coping*, on peut distinguer classiquement celles centrées sur le problème et celles centrées sur l'émotion. Dans le premier cas, il s'agit de réduire les exigences de la situation ou d'augmenter ses propres ressources pour l'affronter (par ex. demander un délai pour effectuer une tâche ou organiser un planning). Dans le second cas, le but est de réduire les réponses

émotionnelles provoquées par la situation, que ce soit par des moyens comportementaux aussi bien que cognitifs (par ex. consommer de l'alcool, pratiquer une activité pour se distraire ou minimiser la gravité d'un problème). Ces stratégies, qui ne s'excluent pas mutuellement, peuvent être efficaces ou non selon la situation rencontrée. Les stratégies centrées sur l'émotion sont schématiquement plus adaptées aux situations incontrôlables et celles centrées sur le problème plus adaptées aux situations contrôlables. Leur objectif commun est de réduire les émotions négatives générées par la situation stressante (par ex. annonce d'un diagnostic d'HTA), soit de façon directe (stratégies centrées sur l'émotion, par ex. déni), soit de façon indirecte (stratégies centrées sur le problème, par ex. prise d'un traitement antihypertenseur). De plus, leurs effets sur la santé, notamment CV, peuvent être bénéfiques (par ex. pratiquer une activité physique) aussi bien que délétères (par ex. évitement des consultations médicales).

I.2.3.2. Types de stress

Comme dans le cas des stratégies de *coping*, il n'existe pas de nomenclature consensuelle des types de stress. En effet, le stress peut se caractériser non seulement par la nature de sa source (qui peut être aussi bien physique, comme le bruit ou la douleur, que psychologique, à l'origine d'un stress mental, dont il sera essentiellement question dans cette introduction) mais également par diverses dimensions, notamment par la durée et la fréquence du stimulus aussi bien que de la réponse. S'il est d'usage de distinguer stress aigu, lorsque le stimulus est ponctuel et la réaction unique, du stress chronique, lorsque l'exposition est répétée, cela ne suffit pas à étiqueter toutes les situations possibles. En effet, comment considérer par exemple un événement de vie majeur dont les répercussions à long terme peuvent ne pas être anodines (par ex. divorce) ? Une taxonomie possible [122] repose sur 4 groupes de stressseurs : les *stressseurs aigus limités dans le temps* (par ex. sauter en parachute ou se trouver nez à nez face à un serpent), les *séquences de stressseurs* qui font suite à un évènement majeur (par ex. perte d'un emploi ou deuil), les *stressseurs intermittents* qui surviennent à intervalles réguliers (par ex. difficultés sexuelles ou visite conflictuelle tous les mois à sa belle-famille) et les *stressseurs chroniques* qui peuvent avoir un évènement déclencheur éventuel et persistent, en continu, pendant une longue période (par ex. conflit parental ou handicap permanent). La catégorie des *stressseurs distants* [132] est parfois également évoquée. Il s'agit de d'évènements traumatisants dont les séquelles émotionnelles et cognitives sont toujours présentes (par ex. viol durant l'enfance ou avoir été prisonnier de

guerre). Ce type de situation est à rapprocher de l'état de stress post-traumatique (ESPT) discuté dans la section I.2.5.1.

Bien qu'elle apparaisse complexe, la tâche consistant à séparer de façon adéquate les catégories de stress a un réel enjeu. En effet, les répercussions sur la santé sont potentiellement de nature différente selon le type de stress considéré. Si un stress aigu peut avoir des conséquences délétères, notamment CV (voir chapitre I.2), il est considéré toutefois dans la plupart des cas comme une réaction normale de l'individu à son environnement. Le terme de *bon stress* ou *stress positif* (correspondant à l'*eustress* de Selye [128]) est même parfois employé pour indiquer cet état ponctuel où le corps mobilise ses ressources (par ex. lors d'une performance sportive). Au contraire, le *stress négatif* (ou *distress*) n'est jamais adéquat et potentiellement plus à risque par les modifications physiologiques à long terme qu'il entraîne. Cette distinction a conduit à la création du concept d'*allostasie* [115] et de *surcharge allostatique*. L'allostasie, ou « stabilité à travers le changement », signifie que l'organisme, à travers notamment le SNA, l'axe HHS et leur influence sur les systèmes CV, métabolique et immunitaire, peut ajuster ses paramètres optimaux en réponse à des demandes de son environnement. Le coût pour l'organisme de ces ajustements représente la *charge allostatique* et, en cas de sollicitation à long terme, ils peuvent entraîner un état de *surcharge allostatique* dont les effets sur la santé sont étudiés en complément, ou en remplacement, de ceux du stress. Enfin, différents types de stress peuvent interagir ; ainsi l'impact d'un événement de vie serait beaucoup plus important en présence d'un stress chronique déjà présent.

I.2.3.3. Événements de vie et risque cardio-métabolique

En parallèle à l'essor de nouveaux concepts théoriques, différentes mesures du stress ont été créées, qui témoignent en grande partie de la multiplicité et de l'évolution des stressors considérés. A la suite des travaux de Meyer [133] et Wolff [134] qui associaient événements de vie et maladies somatiques, diverses échelles ont été développées (par ex. *Schedule of Recent Experiences* [135], *Social Readjustment Rating Scale* [136]). Celles-ci correspondent à des inventaires de plusieurs dizaines d'événements de vie négatifs (ex : décès d'un proche) mais également positifs (ex : mariage) et dont le total représente le score de stress pour un sujet. Par la suite, des échelles se sont également intéressées aux événements de vie mineurs, c'est-à-dire aux tracasseries de la vie quotidiennes, en considérant que leur impact pouvait être aussi délétère, voire plus, que celui d'un événement de vie majeur [137].

La présence d'événements de vie majeurs a été associée avec une incidence augmentée de maladies CV [102,138-140], même en tenant compte de la présence éventuelle d'un ESPT à la suite d'événements traumatisants [141]. Toutefois, le lien avec des maladies coronariennes n'était pas significatif dans les études prospectives [138,142,143], contrairement à certaines recherches rétrospectives, notamment l'étude INTERHEART [102] sur le risque d'infarctus du myocarde. Les articles cités dans la suite de cette introduction reposent, lorsqu'ils existent, sur un suivi prospectif avec une mesure du facteur du risque qui précède le critère de jugement. En effet, les risques de causalité inverse et de biais de rappel sont importants, en particulier dans ce domaine de recherche où les individus attribuent fréquemment leur pathologie cardio-métabolique à des facteurs psychologiques comme le stress [144-147]. Ainsi, si on interroge un sujet après un événement CV sur le niveau de stress qui a précédé cet incident et qu'il pense que le stress est responsable de telle pathologie, il aura tendance à surestimer son évaluation.

En ce qui concerne les facteurs de risque cardio-métabolique, une association positive avec un risque de syndrome métabolique était rapportée dans une étude prospective [148]. Pour l'HTA, une association inverse était retrouvée dans plusieurs études [149-151], où la présence d'événements de vie était ainsi liée à un risque plus faible. Toutefois, ces recherches présentaient un caractère transversal. Cela était également le cas pour le risque de diabète [151] mais d'autres études [152-154] avec un caractère prospectif ne concluaient pas à un lien significatif. Enfin, les événements de vie majeurs ont été associés avec un risque d'athérosclérose plus important [155].

Certaines recherches se sont limitées à des événements de vie majeurs particuliers : des adversités [156] ou des abus [157] dans l'enfance, le décès d'un enfant [158] ou d'un conjoint [159] et la perte d'un emploi [160,161] ont été ainsi associés à des pathologies CV. Enfin, la littérature concernant des échelles d'événements de vie mineurs est particulièrement réduite : quelques études seulement ont rapportés un lien avec le risque CV [155,162].

Cependant, face au constat que « dans une situation stressante, l'évaluation subjective qui est faite de la situation importe plus que les faits eux-mêmes » [163], des mesures de stress moins objectives ont été créées. En reprenant l'adage du philosophe grec Epictète « Ce qui trouble les hommes, ce ne sont pas les choses, ce sont les jugements qu'ils portent sur les choses » [164], les échelles évaluent alors non seulement la présence d'événements de vie mais également l'importance de ceux-ci pour l'individu. Ce jugement peut être effectué par un évaluateur extérieur, après un entretien standardisé (par ex. *Life Events and Difficulties*

Schedule [165]), mais les moyens nécessaires dans ce cas ont limité son utilisation, particulièrement dans le cadre d'études épidémiologiques [166,167]. L'autre possibilité est de demander directement au sujet à quel point l'événement a eu un impact sur lui (par ex. *Life Experiences Survey* [168]). Dans ce contexte, des études ont rapporté une association entre stress et incidence de maladies CV [78,169] ou de syndrome métabolique [170].

I.2.3.4. Stress perçu et risque cardio-métabolique

La continuité logique vers un modèle transactionnel du stress exigeait de ne plus restreindre l'évaluation du stress à une liste d'événements mais plutôt à considérer le stress perçu de façon globale. Les chercheurs ont ainsi interrogé les individus sur l'intensité, la fréquence de leur stress quotidien sur une période donnée et ont calculé un score à partir de l'un ou de ces deux paramètres. Cependant peu d'échelles validées de stress perçu ont été développées, en dehors de celle de Cohen (*Perceived Stress Scale*, PSS) (voir aussi section II.1.2.1) [166].

L'une des premières études prospectives entre stress perçu et maladies CV était celle de Haynes et coll. [171] en 1980, à partir des données de 1822 participants de la cohorte Framingham suivis pendant 8 ans. Les auteurs ne trouvaient pas de lien entre stress perçu et maladies coronariennes, contrairement à l'étude de Rosengren et coll. [172] de 1991 parmi 6935 Suédois suivis 4 ans de plus. Outre l'incidence de maladies coronariennes, celle des AVC ainsi que la mortalité CV (mais non par cancer) étaient augmentées pour les individus qui éprouvaient du stress le plus fréquemment. Cette étude corroborait les conclusions de la même équipe à propos de l'effet du stress sur l'AVC [173] ou l'angine de poitrine [174]. Toutefois, la question concernant le stress était peu spécifique en regroupant à la fois des symptômes d'anxiété, de tension et des troubles du sommeil. Par la suite, plusieurs études sur l'incidence de maladies CV ont réutilisé cette question, telle quelle ou en l'adaptant, avec des résultats hétérogènes [54,102,175-180]. En particulier, les participants des études INTERHEART [102] et INTERSTROKE [54] (voir chapitre I.2) étaient ainsi interrogés sur leur fréquence de stress à la maison et de stress au travail, ce qui permettait de calculer un score de stress général. Dans la première étude, un stress fréquent était associé avec une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde et un pourcentage de risque attribuable de 12%. Dans la seconde, une association significative était également présente pour les AVC, avec un pourcentage de risque attribuable de 4,6%. Parmi les études prospectives sur les facteurs de risque cardio-métabolique, la fréquence de stress ressenti était aussi liée au diabète [181].

Une autre méthode pour tenter de quantifier le stress était d'évaluer le niveau d'intensité de celui-ci à la place, ou en complément, de son niveau de fréquence. Les études ont rapporté essentiellement des associations positives avec le risque de maladie coronarienne [177,178,182,183] tandis que les résultats concernant le risque d'AVC étaient moins robustes [175,182,174]. Ceux concernant le risque de diabète [151,185,186] étaient également hétérogènes et la question de l'HTA [186,187] ou de l'obésité [186] peu explorée.

Enfin, quelques études récentes ont utilisé la PSS et trouvé un lien significatif avec le risque d'AVC [188,189], de maladie coronarienne [190], de syndrome métabolique [170] ou d'obésité [191]. Au contraire, aucune étude ne retrouvait d'association entre PSS et athérosclérose, avec un caractère transversal [192-194] ou longitudinal [195].

I.2.3.5. Stress professionnel et risque cardio-métabolique

Le dernier type de travaux rencontrés dans la littérature concerne le stress chronique limité à un domaine spécifique. Ainsi, pour ne citer que quelques exemples, stress financier [102,196], problèmes familiaux [197] ou soin apporté à un conjoint malade [198] ont été associés au risque CV. Mais celui qui a été le plus étudié et qui a fourni le niveau de preuves le plus élevé est le stress professionnel.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour évaluer le stress professionnel, notamment les deux principaux modèles de Karasek et de Siegrist. Dans le premier cas, il s'agit d'évaluer la demande psychologique (par ex. complexité de la tâche, contraintes de temps, demandes contradictoires) et la latitude décisionnelle (par ex. liberté de choisir comment effectuer son travail ou possibilité d'utiliser ses compétences) [199]. Si la demande psychologique est importante tandis que la latitude décisionnelle est faible, on parle de situation de *tension au travail* ou *job strain* [200]. Si on ajoute à celle-ci un soutien social faible, une dimension parfois également prise en compte, on parle alors d'*isotrain* [201] qui est la situation la plus à risque pour la santé (Figure 3).

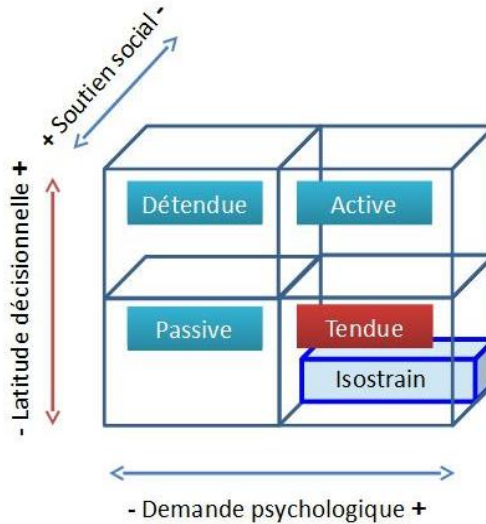


Figure 3. Modèle du stress professionnel de Karasek

Depuis les premiers travaux de Karasek [202] dans les années 1980, un nombre conséquent d'études ont rapporté un effet délétère du *job strain* sur le risque CV. Cinq méta-analyses récentes ont confirmé ces liens pour la maladie coronaire [203,204] et pour l'AVC, en particulier ischémique [205,206] ainsi que pour le diabète [207]. Une partie de ces résultats repose sur un consortium de 14 cohortes européennes (*Individual-participant-data meta-analysis in working populations (IPD-Work) Consortium*) [208] qui étudie le lien entre stress professionnel et maladies chroniques à travers des méta-analyses sur données individuelles. D'autres recherches de ce groupe ont retrouvé une association transversale entre *job strain* et score de Framingham élevé, obésité, inactivité physique et consommation de tabac [208-210]. Les études prospectives significatives, plus restreintes, indiquaient un risque plus important de devenir inactif en cas de stress [209] ainsi qu'un risque accru d'obésité chez les participants devenus stressés [208].

En dehors des recherches de ce consortium, le *job strain* a également été associé à une PA élevée [211] ou un risque augmenté d'HTA [212] dans deux méta-analyses et, avec un degré moindre, au syndrome métabolique [213]. Les résultats concernant le diabète étaient hétérogènes [214-217] tandis qu'une éventuelle association avec l'obésité n'était pas retrouvée dans les études prospectives [218]. Lorsque les éléments composant le *job strain* étaient étudiés séparément, l'effet d'une latitude décisionnelle limitée semblait associé avec le risque de maladie coronaire [219,220] ou d'AVC [221,222]. Les résultats d'un éventuel rôle d'une demande psychologique seule [223] ou d'une situation d'*isostrain* [224,225] sont moins nombreux [219].

Le deuxième modèle de stress professionnel est celui de Siegrist [226], qui repose sur le déséquilibre entre efforts/contraintes et récompenses au travail (Figure 4). Les efforts/contraintes peuvent être extrinsèques (par ex. pression du temps ou responsabilités) ou intrinsèques, correspondant à un surinvestissement (par ex. besoin d'approbation, incapacité à arrêter de travailler). Les récompenses peuvent être financières, symboliques (par ex. respect ou estime) ou concerner le contrôle de l'individu sur son statut professionnel (par ex. sécurité de l'emploi, possibilités de promotion) [199].

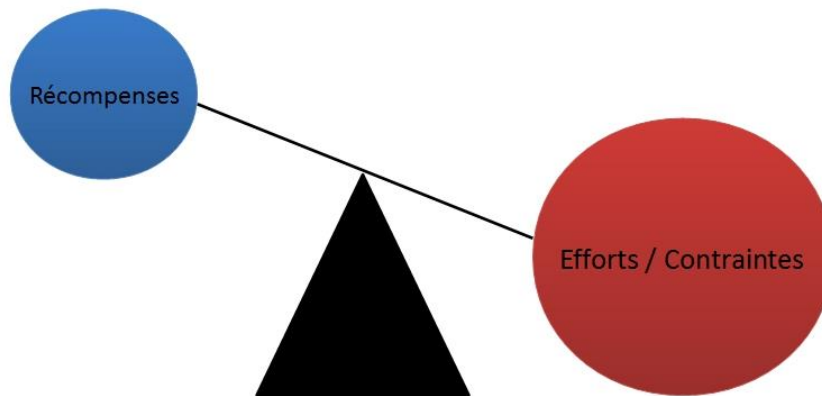


Figure 4. Modèle du stress professionnel de Siegrist

Le modèle de Siegrist a moins été utilisé [219,227] dans les études portant sur la santé physique que le modèle de Karasek mais le déséquilibre entre efforts et récompenses semble également associé au risque de maladie coronarienne [228] ou de HTA [229,230].

D'autres mesures [219] liées au stress professionnel ont pu être associées au risque de maladies CV comme l'insécurité de l'emploi [228], l'injustice au travail [231], le temps de travail prolongé [232] ou des horaires atypiques [233]. Mis à part le spectaculaire *karoshi* [234], mot japonais qui désigne une mort subite, notamment par AVC, due à une surcharge de travail, ces situations défavorables de stress professionnel peuvent aboutir à d'autres maux, eux-mêmes étudiés comme des potentiels facteurs de risque cardio-métabolique. Il s'agit notamment du *burn-out* (ou *syndrome d'épuisement professionnel*) qui associe épuisement, cynisme vis-à-vis du travail et diminution de l'accomplissement personnel dans le cadre professionnel [235,236]. A l'opposé, une situation de *bore-out* [237] correspondant à un manque de sollicitations au travail a également montré des effets délétères sur le plan CV [238]. Enfin, le stress professionnel [239,240], au même titre que les événements de vie

majeurs [241,242] ou d'autres stressseurs [243,244], a été associé à un risque accru de dépression.

I.2.4. Dépression

Plus de 350 millions d'individus sont touchés par un trouble dépressif à travers le monde [245], avec une prévalence de l'épisode dépressif caractérisée (EDC) estimée à 4,7% [246]. En France, la prévalence sur 1 an a été estimée à 7,5% pour les individus entre 15 et 85 ans [247] et aux Etats-Unis à 6,6% pour les plus de 18 ans [248]. Dans les deux cas, les femmes sont atteintes presque deux fois plus que les hommes et les prévalences vie entière sont estimées autour de 20% [249].

Selon l'OMS, la dépression est la deuxième cause d'incapacité, avec près de 52 millions d'années de vie vécues avec un handicap dans le monde [245]. En tenant compte de la mortalité (années de vie ajustées sur l'incapacité), la dépression se situe au 11ème rang, devant le diabète [250]. Cependant, ce chiffre pourrait être sous-estimé puisqu'il n'intègre pas les suicides dus à la dépression ni d'éventuelles conséquences CV, comme l'ont pointé certains auteurs [251,252]. En effet, outre leurs symptômes cognitifs, émotionnels et comportementaux, les individus déprimés présentent un risque augmenté de morbi-mortalité naturelle, en particulier CV. Même en-deçà d'une dépression cliniquement diagnostiquée, ou EDC, la présence d'une symptomatologie dépressive, mesurée par un auto-questionnaire, a été associée au risque cardio-métabolique.

I.2.4.1. Mesures de la dépression

L'EDC se caractérise non seulement par une humeur dépressive ou une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir (anhédonie) pendant plus de deux semaines mais aussi par un certain nombre de symptômes parmi : un changement de poids ou d'appétit, une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une perte d'énergie, des sentiments de dévalorisation ou de culpabilité inappropriée, une aptitude réduite à penser ou à se concentrer, des pensées de mort ou des idées suicidaires récurrentes [253]. Pour porter le diagnostic d'EDC, ces symptômes doivent être associés à une souffrance subjective ou un retentissement fonctionnel significatif.

La méthode de référence pour diagnostiquer un EDC dans les travaux de recherche repose sur l'utilisation d'un entretien diagnostique standardisé par un investigateur formé.

Toutefois, compte-tenu de la lourdeur de cette méthodologie, de nombreux travaux d'épidémiologie reposent sur des proxys. Hormis par la prise d'un traitement antidépresseur, la présence d'une dépression probable peut reposer sur des valeurs-seuil de scores calculés par divers auto-questionnaires (par ex. *Beck Depression Inventory*, *Zung Depression Rating Scale* ou *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*, CES-D) [254]. Ces méthodes sont peu sensibles (de nombreux sujets déprimés ne reçoivent pas de traitement antidépresseur) et surtout peu spécifiques : de nombreux sujets recevant un traitement antidépresseur ne présente pas d'EDC voire pas de trouble dépressif et les échelles mesurant les symptômes dépressifs prennent rarement en compte le retentissement fonctionnel nécessaire au diagnostic. Toutefois, comme il a été mentionné, la seule présence de symptômes dépressifs, semble significativement associée à un risque CV accru.

I.2.4.2. Dépression et événements cardiovasculaires

L'effet de la dépression sur la mortalité CV a tout d'abord été démontré dans des populations déjà atteintes par une maladie coronaire. Ainsi, en 1993, Frasure-Smith et coll. ont rapporté une mortalité accrue parmi les patients avec un EDC, 6 mois après un infarctus du myocarde [255]. Ce résultat a depuis été confirmé par de nombreuses études [256] et élargi à la maladie coronarienne [257]. Même si les preuves de l'efficacité d'un traitement de la dépression sur le pronostic CV sont faibles [258], l'AHA a recommandé en 2008 un examen de dépistage de la dépression [259], qui est remboursé annuellement par l'assurance *Medicare*.

L'importance de la dépression dans la survenue d'un premier événement CV a également fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs méta-analyses rapportent une association entre dépression et incidence de maladies CV [260], notamment de maladie coronarienne [257,261,262] ou d'AVC [263-265] mais des interrogations persistent quant aux mécanismes sous-jacents à cette relation. L'une d'entre elles est de savoir si cet effet est indépendant, notamment des comportements de santé modifiables, comme le suggèrent certains auteurs [260,261,265], ou si la prise en compte actuelle des facteurs potentiellement confondants ou médiateurs (notamment alimentation ou observance médicamenteuse) n'est pas suffisante pour lever le doute [257,264].

Une autre question est de mieux comprendre la temporalité du risque et notamment si le risque diminue en fonction du délai depuis une rémission éventuelle. En effet, la méta-analyse de Leung et coll. [266] montrait qu'un antécédent isolé de dépression (sans dépression récurrente) n'accroît pas le risque de récurrence chez les patients coronariens. Au

contraire, dans l'étude récente de Daskalopoulou et coll. [267] parmi 1,9 millions d'individus, les risques étaient comparables dans le cas d'un antécédent de dépression et dans celui d'une dépression diagnostiquée jusqu'à un an avant le début du suivi CV. Il faut toutefois noter que les individus avec une dépression récurrente n'étaient pas exclus du premier groupe.

De plus, il est important de savoir si l'effet délétère est identique lorsque la dépression est rapportée cliniquement ou par une mesure de la symptomatologie dépressive. Parmi les méta-analyses citées, seules deux [257,263] d'entre elles comprenaient des tests formels d'interaction où le risque était plus important avec un diagnostic clinique. Toutefois, le risque n'était pas nul dans les analyses restreintes aux études utilisant des auto-questionnaires [257,260,261,263]. Par ailleurs, l'effet plus important de l'EDC pourrait résulter d'une intensité symptomatique plus importante et non pas d'une différence de méthodologie ni d'un effet spécifique à une catégorie diagnostique. Si l'une des explications réside dans l'augmentation du risque d'EDC pour les individus avec une symptomatologie dépressive, il n'est donc pas exclu que celle-ci soit un facteur de risque CV à part entière.

Enfin, on peut s'interroger sur la part du risque cardio-métabolique due à la pathologie en elle-même et celle due à une éventuelle nocivité de la prise d'un traitement antidépresseur. Si certaines recherches ont conclu à une association entre certaines classes ou tous les types d'antidépresseurs et événements CV [268,269], ainsi que HTA [270], diabète [271] ou syndrome métabolique [272,273], d'autres travaux ont mis un doute un lien causal [274,275].

I.2.4.3. Dépression et facteurs de risque cardio-métabolique

En ce qui concerne les facteurs de risque cardio-métabolique, la dépression a été associée à une HTA incidente dans la méta-analyse de Meng et coll. [276] de 2012 ainsi que dans la plupart des études publiées depuis [277]. Toutefois, en utilisant des mesures répétées de dépression, Hildrum et coll. [278] rapportait une baisse de la PA chez les individus avec un niveau de symptomatologie dépressive élevé durable tandis que l'étude de Nabi et coll. [279] montrait un risque accru de HTA après 55 ans chez des participants au même profil.

Si plusieurs études n'ont pas trouvé d'association entre dépression et diabète incident (par ex. [280,281]), la méta-analyse de Rotella et coll. [282] de 2013 concluait à une association positive, qui semblait indépendante des effets potentiels des médicaments antidépresseurs et de l'obésité, et qui n'était pas modifiée significativement selon la mesure de la dépression considérée. Une autre méta-analyse [283] la même année confirmait ce résultat, tout en minimisant son impact au niveau populationnel.

Parmi les autres facteurs de risque, l'obésité était également retrouvée comme une conséquence de la dépression, en particulier chez les sujets jeunes [284,285]. De plus, une méta-analyse [286] de quatre études portant sur dépression et syndrome métabolique incident rapportait une association positive, confirmée par une recherche [287] qui utilisait des trajectoires de dépression. Au contraire, les travaux portant sur le risque d'athérosclérose ont montré une importante hétérogénéité [288].

I.2.5. Autres états émotionnels

I.2.5.1. Anxiété et état de stress post-traumatique (ESPT)

Outre le stress et la dépression qui ont été développés précédemment, l'anxiété est un autre état émotionnel qui a fait l'objet d'importantes recherches. Définie par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) comme l'anticipation d'une menace future [253], l'anxiété peut être une réponse adaptée de l'individu dans certaines situations (par ex. vigilance en cas de danger) [289]. Elle peut correspondre également à un trait correspondant à une prédisposition à percevoir des situations comme dangereuses ou menaçantes et à répondre à ces situations avec un niveau important d'anxiété-état [290]. Lorsque l'anxiété est ressentie fréquemment, à un niveau trop important ou dans des situations non adaptées, elle peut également être constitutive d'un trouble psychiatrique [289].

Malgré la présence de quelques études négatives [82,291], une grande majorité d'études ont montré une association entre anxiété et maladies CV comme l'indique la méta-analyse de Roest et coll. [292] et celle de Batelaan et coll. [293]. D'après les analyses secondaires de ces derniers auteurs, l'effet de l'anxiété apparaissait tant pour la maladie coronaire que pour l'AVC. De plus, le risque était comparable quel que soit le type d'anxiété considéré, ce qui signifie que les résultats n'étaient pas dus uniquement à un état de stress post-traumatique (ESPT).

L'ESPT était considéré comme un trouble anxieux dans le DSM jusqu'à sa dernière révision de 2013 (DSM-5) mais il est depuis classé parmi les troubles liés aux traumatismes et au stress [253]. Il se caractérise, après une exposition à événement ayant constitué une menace pour l'intégrité physique des personnes, par une reviviscence de cet événement (cauchemars, flashbacks...), un évitement de toute situation entraînant un rappel de

l'événement, un émoussement affectif et un retentissement fonctionnel. L'ESPT a été associé au risque cardio-métabolique [294], en particulier à la maladie coronarienne [295]. Mais d'autres études ont également rapporté un lien avec les autres maladies CV [296,297], le syndrome métabolique [298], l'HTA [299], le diabète [300] ou l'obésité [301].

Au-delà de l'ESPT, les recherches menées sur l'anxiété et les facteurs de risque cardio-métabolique ont essentiellement concerné l'HTA. Une méta-analyse récente [302] a montré une relation positive, dans les études transversales comme prospectives. Il faut toutefois noter les travaux de Hildrum et coll. [278] dont les conclusions étaient opposées, c'est-à-dire que l'anxiété serait associée avec une PA plus basse, comme dans le cas de la dépression (voir section I.2.4.3). Pour les autres facteurs de risque cardio-métabolique, les publications étaient moins nombreuses et les résultats plus hétérogènes (par ex. diabète [75,303], syndrome métabolique [304-306] ou athérosclérose [77,307,308]).

I.2.5.2. Détresse psychologique

Un dernier état émotionnel fréquemment étudié est la détresse psychologique, généralement caractérisée par des symptômes d'anxiété et de dépression [309]. Cependant d'autres facettes de la détresse psychologique sont parfois évaluées selon l'instrument utilisé. Ainsi le *General Health Questionnaire* (GHQ), qui est le plus couramment employé [310], évalue également les symptômes somatiques et le handicap social. La détresse psychologique a été associée à une mortalité CV accrue [119,311-313] ainsi qu'à une augmentation du risque de syndrome métabolique [314] et notamment de diabète [315,316]. Les résultats concernant l'incidence d'événements CV sont par contre plus hétérogènes [317-319].

Malgré les différences existantes entre facteurs psychologiques, les hypothèses proposées pour expliquer un effet de ces facteurs sur le risque cardio-métabolique reposent le plus souvent sur les mêmes mécanismes. Ainsi, la relation pourrait être confondue ou médiatisée par un comportement de santé (par ex. consommation de tabac). De plus, des voies biologiques connues pourraient directement, ou par l'intermédiaire d'un comportement de santé, être impliquées. Il s'agit par exemple du SNA et du système HHS dont les effets sur le système CV ont été décrits au début de l'introduction (voir section I.1.1) mais également de l'inflammation, du stress oxydatif ou de la coagulation. Ces voies pourraient être perturbées par le facteur psychologique considéré (par ex. effet du stress sur le système HHS). Une autre possibilité pour expliquer une association entre facteur psychologique et risque cardio-métabolique serait l'existence d'une cause biologique commune à ces deux

facteurs. Ainsi des gènes de vulnérabilité ont pu être proposés pour expliquer le lien entre dépression et maladies CV, au même titre qu'une perturbation du rythme circadien ou une inflammation systémique [320]

I.3. Facteurs sociaux et risque cardio-métabolique

Le niveau socio-économique des individus joue un rôle considérable sur leur espérance de vie, sans préjuger des mécanismes explicatifs. Antonovsky [321] illustre ce fait, qui est connu depuis l'Antiquité [322,323], en rappelant la tragédie du Titanic : alors que 4 femmes sur 143 passagères de première classe sont décédées, elles furent 15 sur 93 et 81 sur 179 en deuxième et troisième classe, respectivement. Cependant, il est plus difficile de comprendre certaines statistiques actuelles : alors que l'espérance de vie à la naissance des hommes vivant au cœur de Londres est de 78,5 ans, elle est diminuée de presque 5 ans à 13 kilomètres de distance [324]. Ces inégalités semblent moins reposer sur des paramètres environnementaux que sur des caractéristiques individuelles mais, en règle générale, les gradients sociaux de la santé ne sont pas entièrement expliqués par les facteurs de risque biomédicaux ou comportementaux connus [324-326]. De plus, si globalement une PSE plus faible est associée avec un nombre important de pathologies différentes [327], les études peuvent montrer une certaine hétérogénéité selon la mesure du PSE considérée.

I.3.1. Mesures de la position socio-économique

La PSE peut se définir comme la position d'un individu ou d'un groupe au sein d'une structure sociale hiérarchique [328]. En tant que construction multidimensionnelle complexe, la PSE a été mesurée par diverses méthodes destinées à caractériser le rang ou le prestige d'un individu, c'est-à-dire la composante « sociale » (par ex. grade militaire ou dans l'emploi), mais aussi la quantité de ses biens et son accès à des ressources matérielles et sociales, c'est-à-dire la composante « économique » (par ex. possession d'une maison ou d'une assurance santé) ou encore une combinaison de ces deux éléments [329]. Les indicateurs les plus communs de PSE, à savoir le niveau d'éducation, le revenu et la profession, appartiennent à cette dernière catégorie.

Le niveau d'éducation peut se mesurer comme une variable continue (nombre d'années d'étude) ou catégorielle (par ex. diplôme atteint). Il présente l'avantage de pouvoir être utilisé chez tous les individus (par ex. femmes au foyer) et d'être relativement stable pour les adultes. De plus, le risque de biais de causalité inverse (vis à vis des maladies qui n'apparaissent pas dans l'enfance) est plus faible que pour d'autres marqueurs et les questionnaires à ce sujet sont généralement remplis avec plus d'exactitude et plus facilement acceptés [329]. Toutefois, sa signification peut varier entre différents groupes démographiques. Par exemple, Liberatos et coll. [330] rapportent que 24,5% des Américains avaient un niveau secondaire ou plus en 1940 alors qu'ils étaient 68,6% en 1980.

Le revenu est directement lié à la composante économique de la PSE et considéré comme l'un des médiateurs potentiels par lequel pourraient agir les autres indicateurs de PSE, Cependant, sa mesure pose davantage de problèmes méthodologiques. En premier lieu, sa composition n'est pas rigoureusement définie puisqu'elle peut comporter les salaires mais aussi d'autres sources comme les allocations ou les pensions alimentaires. De plus, le revenu peut être restreint au sujet questionné ou inclure celui de son foyer, avec une éventuelle pondération sur la taille de ce dernier. Son recueil est donc plus complexe que celui d'autres indicateurs, comme l'indiquent la cinquantaine de questions utilisées dans l'étude *Survey of Income and Program Participation* (SIPP) [331].

Une autre limite de cette mesure réside dans la possible réticence des participants à fournir des informations sur ce sujet, ce qui engendre un taux important de non-réponses, en France comme aux Etats-Unis, ou des renseignements non exacts, notamment pour les revenus les plus importants. De ce fait, on utilise le plus souvent des catégories de revenus pour tenter de pallier à ce problème.

Il s'agit également de l'une des mesures les plus labiles [329]. Ainsi, des événements de vie comme une promotion, la perte d'un emploi ou un divorce peuvent modifier le revenu d'un individu, même dans un délai court, comme le rapporte Krieger et coll. [322] : en 1984, plus de 50% de la population américaine vivait dans des foyers qui avaient connu un changement important de revenu mensuel, défini comme une augmentation de plus de 50% ou une diminution de plus de 33%. De ce fait, l'évolution de cet indicateur à travers la vie semble également une mesure importante à prendre en compte, en particulier pour éviter un biais de causalité inverse si une maladie est la cause d'une diminution du revenu.

Enfin, il ne fournit pas une information complète sur le niveau de vie des individus qui dépend d'un contexte plus large, notamment géographique (par ex. prix du loyer dans une

capitale) et historique (par ex. période d'inflation) mais aussi de caractéristiques démographiques comme l'âge. Ainsi, l'importance du revenu est plus modérée chez les personnes plus âgées par rapport à celui du patrimoine accumulé.

Le dernier indicateur le plus souvent retrouvé dans les études est la profession, qui intègre à la fois le niveau d'éducation, les compétences requises pour exercer un emploi ainsi que les récompenses qui y sont associées telles que le revenu ou le prestige éventuel. Il témoigne également de potentielles expositions professionnelles, notamment chimiques, physiques ou psychologiques (par ex. *job strain*) [332,333]. Toutefois, son utilisation comme indicateur de PSE nécessite une catégorisation complexe qui peut reposer sur des conceptions différentes, ce qui engendre une réelle difficulté de comparaison entre mesures. On distingue notamment celles basées sur :

- le prestige attribué à l'emploi (par ex. *l'échelle de Siegel*) ;
- les rapports entre employeurs et employés (par ex. *les classes d'Erikson, Goldthorpe et Portecarero, EGP*) ;
- la distance sociale définie par les similarités de mode de vie, les interactions sociales et les ressources partagées (par ex. *l'échelle de Cambridge d'interaction sociale et de stratification, CAMSIS*) ;
- la théorie marxiste de lutte des classes (par ex. *la classification de Wright*) ;
- une combinaison du niveau d'éducation et du revenu (par ex. *la classification d'Edwards* utilisée pour le recensement aux Etats-Unis).

Une différence importante existe entre les classifications strictement catégorielles qui ne permettent pas d'effectuer un gradient entre les groupes (par ex. EGP) et les échelles hiérarchiques (par ex. CAMSIS). Ainsi, la classification française couramment employée (*Professions et catégories socioprofessionnelles, PCS*), qui est basée sur de multiples caractéristiques (par ex. le métier, le secteur d'activité économique ou le statut de salarié) ne permet pas de prime abord d'être utilisée comme une échelle. En effet, si les cadres semblent avoir une position sociale plus élevée que les employés, les agriculteurs forment un groupe à part entière qu'il est difficile de classer.

Quelle que soit la méthode choisie, l'utilisation pose certains problèmes communs. En particulier, plusieurs groupes peuvent être exclus de facto des classifications, comme les chômeurs, les retraités ou les individus sans emploi rémunéré. Une méthode possible dans

certains cas est d'attribuer la catégorie correspondant au dernier emploi connu ou à celui du chef de famille. Les autres limites, qui ont déjà été évoquées, reposent sur une signification différente selon le lieu et l'époque considérés, ainsi qu'un risque de biais de causalité inverse dans le cas où la maladie empêche le maintien dans l'emploi.

Bien que certains aspects de la situation sociale peuvent se retrouver dans plusieurs indicateurs (par ex. la profession témoigne en partie du niveau d'éducation et du revenu), chaque mesure apporte des informations propres (par ex. le revenu indique l'accès à des ressources matérielles que ni le niveau d'éducation ni la profession ne peuvent directement fournir). De ce fait, deux indicateurs ne peuvent généralement pas être considérés comme équivalents.

D'autres indicateurs de la PSE ont également pu être utilisés, soit comme mesures de substitution (par ex. possession d'une voiture ou d'une maison), soit comme des mesures complémentaires qui semblent apporter des informations supplémentaires dans la compréhension du lien entre PSE et maladies. On peut citer notamment la PSE dans l'enfance du sujet [334] (mesuré par exemple par la profession du chef de famille) qui permet de prendre en compte une dimension temporelle, dans le cas où des processus psychologiques ou biologiques spécifiques à un âge donné (par ex. puberté) pourraient être impliqués. A l'âge adulte, un recueil à plusieurs reprises de la profession ou des revenus permet également de dessiner des trajectoires afin de savoir si le changement de PSE, plutôt que la PSE en elle-même, joue également un rôle. Un autre indicateur pertinent est le statut social subjectif, ou rang social perçu, correspondant à l'évaluation de sa propre position sociale et qui est couramment effectuée au moyen d'une échelle dessinée [335].

Enfin, il existe des marqueurs de PSE contextuels qui intègrent les caractéristiques des autres membres du foyer ou d'une zone géographique donnée. Ainsi, la PSE du quartier de résidence, qui peut être calculée comme un indice composite à partir d'autres indicateurs (par ex. proportion des habitants avec un diplôme ou vivant sous le seuil de pauvreté), semble être prédictive de l'état de santé au-delà de la PSE individuelle [329,336]. Un tel indice de précarité peut également exister à un niveau individuel, en se basant sur diverses informations liées à l'absence de certaines ressources économiques (par ex. absence d'une assurance maladie complémentaire). En outre, certains de ces indices peuvent intégrer des dimensions plus sociales (par ex. question du score EPICES « Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu

des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ? »), qui ont également montré des liens avec une altération de la santé [337].

I.3.2. Isolement et soutien social

L'isolement social et son pendant, le soutien social, comporte de multiples dimensions qui peuvent varier selon la définition adoptée [338]. On peut ainsi classiquement distinguer le soutien structurel et le soutien fonctionnel [338]. Le premier type représente l'intégration sociale, c'est-à-dire la quantité de personnes dans l'entourage d'un individu et la fréquence des interactions avec celles-ci tandis que le second se réfère à la qualité de ces relations, c'est-à-dire le type de ressources qu'elles peuvent apporter [339]. Le soutien social fonctionnel peut être mesuré de façon subjective (soutien perçu ou disponible) ou comme celui effectivement reçu, voire comme la différence entre les deux [337,339]. Il peut également se décomposer en plusieurs catégories : soutien émotionnel (par ex. expression d'empathie), informationnel (par ex. conseil pour affronter une situation stressante), instrumental (par ex. aide matérielle) et d'appartenance (partage d'activité en commun). Enfin, les recherches peuvent s'intéresser à un niveau spécifique de soutien (par ex. celui du conjoint) [337]. A l'inverse, la notion de solitude renvoie à un sentiment d'isolement perçu, indépendamment du soutien structurel et fonctionnel effectif.

I.3.3. Facteurs sociaux et risque cardio-métabolique

I.3.3.1. Position socio-économique et risque cardio-métabolique

Hormis dans les pays en voie de développement où les résultats sont moins nombreux et plus hétérogènes [340], une PSE plus faible a généralement été associée à une morbi-mortalité CV accrue quel que soit l'indicateur utilisé [341-343]. Ainsi, niveau d'éducation [344,345], revenu [344,346] et catégorie professionnelle [346,347] ont été associés à la survenue de maladies CV. Il en va de même pour la PSE de la zone de résidence [348,349], la PSE dans l'enfance [350,351] ou, à un moindre degré, la mesure subjective de PSE [335]. Un effet de la profession a particulièrement été examiné dans les travaux issus des cohortes anglaises Whitehall et Whitehall II. Ainsi, dans la première cohorte initiée dans les années 1970 qui a suivi 17 530 fonctionnaires, la mortalité à 10 ans par maladie coronarienne était de 2,2% dans le grade le plus élevé contre 6,7% dans le grade le plus bas. Cette différence n'était

pas abolie après la prise en compte de facteurs de risque CV traditionnels [352]. Outre le fait que cette dernière catégorie ne comportait aucun participant économiquement défavorisé, les résultats montraient que les groupes de grade intermédiaire étaient également à risque intermédiaire, suggérant une relation graduelle. Ainsi, dans cette cohorte comme dans d'autres études, l'association entre PSE et maladies CV ne paraît pas uniquement due à un effet de précarité majeure [353].

Ces recherches ont conduit à tester l'ajout d'un indicateur de PSE dans des modèles prédictifs du risque CV. Ainsi, la prise en compte d'un indice composite du niveau d'éducation et du revenu a permis de diminuer le biais pour le risque de maladie coronarienne à 10 ans calculé par le score de Framingham, qui était sous-estimé pour les participants de PSE défavorisée [354]. D'autres scores ont directement intégré lors de leur création un indicateur de PSE basé sur la zone de résidence [355,356].

Une PSE plus faible a également été associée de façon robuste avec les principaux facteurs de risque biomédicaux [357]. A titre d'illustrations, deux méta-analyses récentes ont porté sur ce sujet. La première méta-analyse de Agardh et coll. [358] indiquait un effet sur le risque de diabète quelle que soit la mesure utilisée (catégorie professionnelle, revenu ou niveau d'éducation). Dans celle de Leng et coll. [359] portant sur le risque d'HTA, l'effet de la PSE était particulièrement important avec une mesure du niveau d'éducation mais le résultat était également significatif pour la profession ainsi que pour le revenu si l'analyse était limitée aux pays à revenu moyen élevé.

Une littérature conséquente a également porté sur l'association entre PSE et facteurs de risque comportementaux [360-362]. Ainsi consommation d'alcool à risque, tabagisme ou manque d'activité physique ont été associés avec une PSE défavorisée. Cependant, comme il a déjà été mentionné, la prise en compte de ces facteurs dans les analyses ne supprime généralement pas les associations constatées.

Certains auteurs ont suggéré que les facteurs psychologiques pouvaient être médiateurs dans la relation entre PSE et santé physique, notamment CV. En effet, non seulement facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique ont pu être liés (voir chapitre I.2) mais PSE et facteurs psychologiques ont également été associés. Ainsi, une PSE plus faible a pu être associée à des risques majorés de stress, de détresse psychologique, d'anxiété, de dépression, d'hostilité ou de colère [363-365]. Cependant, une revue de la littérature par Matthews et coll. [366] portant sur un éventuel effet médiateur des facteurs psychologiques

dans l'association entre PSE et santé physique rapporte que les résultats sont limités et hétérogènes. Une des limitations principales soulignées est « l'incapacité à considérer la non-linéarité dans les associations entre PSE, mécanismes psychosociaux et santé. En effet, les facteurs psychosociaux pourraient potentiellement avoir un impact plus grand à certains niveaux de PSE plutôt qu'à d'autres ou différents facteurs psychosociaux pourraient être importants pour déterminer la santé des PSE les moins favorisées par rapport aux plus hautes » [366]. Cette hypothèse est celle sur laquelle se sont basés les objectifs de cette thèse (voir chapitre I.6), à partir d'une revue spécifique de la littérature (voir chapitre I.4).

I.3.3.2. Autres facteurs sociaux et risque cardio-métabolique

Au-delà des expérimentations chez l'animal qui semblent montrer l'influence de l'environnement social sur le risque CV et notamment l'athérosclérose [367,368], des études épidémiologiques chez l'Homme ont recherché des relations semblables en s'intéressant au manque de support social structurel, fonctionnel ou à la solitude [367]. Deux méta-analyses récentes ont retrouvé un lien entre un manque de relations sociales et un risque accru de maladie coronarienne [369] et d'AVC [370]. Cependant, ces études ne distinguaient pas entre isolement social et solitude, ni entre les différents types de support social. Or l'effet pourrait être différent selon les facteurs. Par exemple, une revue plus ancienne indiquait une importance plus probable du manque de support social fonctionnel, par rapport au support structurel, sur le risque de maladie coronarienne [371]. Au contraire Stringhini et coll. [372] retrouvaient un risque accru de mortalité CV uniquement avec des mesures du support social structurel (statut marital et taille du réseau social) et seulement chez les hommes. L'étude de Floud et coll. confirmait un effet du statut marital sur la mortalité par maladie coronarienne et non sur l'incidence, mais cette fois dans une population féminine [373].

L'isolement social et la solitude ont également été associés à des facteurs de risque biomédicaux comme le syndrome métabolique [374,375], l'HTA [375,376] ou l'obésité [375] ainsi qu'à des comportements de santé délétères comme le tabagisme ou l'inactivité physique [377]. Certaines études ont aussi mis en exergue des dimensions spécifiques du support social fonctionnel tels que les supports émotionnel [378] ou informationnel [379]. Enfin, d'autres indicateurs plus spécifiques tels que la qualité du mariage [380] ont également été associés à la santé CV.

I.4. Interaction entre facteurs psychologiques et position socio-économique

I.4.1. Effets de l'interaction sur les événements cardiovasculaires

I.4.1.1. Etudes concernant le stress professionnel

L'hypothèse que l'effet sur la santé de facteurs psychologiques puisse dépendre d'un facteur tiers, notamment le sexe ou la PSE, n'est pas nouvelle. En particulier, depuis les années 1980, le stress professionnel a fait l'objet d'un certain nombre d'études qui ont essayé de vérifier si les associations avec la morbi-mortalité CV étaient identiques chez les ouvriers et les employés. Cependant le cas le plus fréquent était seulement de stratifier par la mesure de la PSE considérée tandis que l'interaction n'était généralement pas testée de façon formelle. Certaines études rapportaient un effet du stress professionnel plus important parmi les PCS basses [222,381-385] ou chez les individus avec un revenu [386] ou un niveau d'éducation [384] plus faible. Dans d'autres cas, la PSE n'avait pas toujours un rôle modificateur [387] ou les résultats étaient dans le sens opposé à celui attendu. Ainsi Suadicani et coll. [388], à partir des données de 4 943 Danois suivis durant 30 ans, ont trouvé que pression au travail et AVC n'étaient associés que dans les classes sociales les plus élevées. De façon comparable, le stress au travail était un facteur de risque d'AVC uniquement dans les PCS élevées parmi 3363 Japonaises suivies 11 ans. Par contre, cette association n'était visible que dans les PCS basses pour les 3 190 hommes de la même cohorte [389]. Enfin, dans une méta-analyse, réduite à 17 études de haute qualité, portant sur le nombre d'heures hebdomadaire de travail et le risque de maladie coronarienne, l'effet délétère d'une durée importante n'était significatif que dans le groupe avec la PSE la plus basse [232].

Toutefois, dans la méta-analyse de 13 études de l'IPD-Work Consortium [390] (voir section I.2.3.5) en 2012, les associations entre stress professionnel et maladies coronariennes étaient comparables quel que soit la PSE. Parmi les quatre méta-analyses de l'année 2015 portant sur l'association entre stress professionnel et maladies coronariennes [203,204] ou AVC [205,206], aucune ne rapportait d'analyses stratifiées par PSE.

I.4.1.2. Etudes concernant d'autres facteurs de risque psychologiques

En dehors du domaine professionnel, la question d'éventuelles interactions entre facteurs psychologiques et PSE dans le risque CV a été bien plus négligée mais suscite un net regain d'intérêt tout récemment. Ainsi, en 2012, Hagger-Johnson et coll. [391] ont montré dans une cohorte anglaise de 5 450 participants qu'un niveau élevée de névrosisme (voir section I.2.2) était un facteur de risque de mortalité CV chez les femmes de PSE basse. Au contraire, le névrosisme était associé avec un risque plus bas de mortalité CV chez les femmes de PSE élevée. Cette interaction avec la PSE était uniquement retrouvée chez les femmes et la double interaction entre névrosisme, PSE et sexe était significative.

L'année suivante, Lazzarino et coll. [119] ont étudié l'interaction de la détresse psychologique et de la PCS sur la mortalité globale et CV dans une cohorte anglaise de plus de 66 000 individus. Dans les deux cas, ils ont trouvé que la détresse psychologique était associée à un plus grand risque de décès chez les participants de PSE basse.

En 2013 également, Redmond et coll. [190] ont examiné l'effet combiné du stress perçu et du revenu sur la mortalité globale et le risque de maladie coronarienne dans une cohorte américaine de 24 443 participants. Le stress perçu était associé à ces deux critères uniquement chez les individus dont le revenu était le plus faible.

Enfin, en 2015, dans l'étude de Halonen et coll. [392] parmi 37 699 Finlandais, une association positive entre événements de vie dans l'enfance et risque de maladies CV était retrouvée seulement chez les personnes qui vivaient dans une zone résidentielle défavorisée.

Ces résultats sont également à rapprocher d'une étude prospective [393] plus ancienne, parmi 1999 Finlandais, où les individus avec les scores les plus élevés de sens de la cohérence (voir section I.2.2) avaient un risque diminué de maladie coronarienne uniquement si leur PCS était la plus élevée.

D'autres études qui ont porté sur l'effet de la dépression ne montrent pas d'hétérogénéité des résultats selon la PSE. Ainsi, pour Mittag et coll. [394], l'éducation n'était pas un facteur d'interaction dans l'association entre dépression et maladie coronarienne parmi 63 965 Américains. Cependant, le suivi n'était que de deux ans et la population âgée. Toutefois Thurston et coll. arrivaient à la même conclusion avec 6 265 Américains et un suivi moyen de 15 ans. Quant à la recherche de Janszky et coll. [395], aucune association n'était retrouvée entre dépression diagnostiquée entre 18 et 20 ans et maladie coronarienne après un suivi de 37 ans, chez 49 321 Suédois, quelle que soit la PSE du chef de famille durant leur enfance. Cependant, aucun test formel d'interaction n'était

effectué. Finalement, Konttinen et coll. [396] ont rapporté un effet de la dépression (mesurée par l'achat d'un antidépresseur) sur la maladie coronarienne similaire dans toutes les catégories professionnelles, en se basant sur 362 271 Finlandais suivis 8 ans. Hormis ces quelques études, dans les méta-analyses les plus récentes portant sur le lien prospectif entre dépression et risque de maladies CV, aucune analyse stratifiée par PSE n'a été effectuée

I.4.2. Effets de l'interaction sur les facteurs de risque cardiovasculaire

I.4.2.1. Etudes concernant le stress professionnel

Comme dans le cas des événements CV, les études qui exploraient l'effet de synergie entre facteurs psychologiques et socio-démographiques sur les facteurs de risque CV biomédicaux concernaient principalement la sphère professionnelle. Ainsi, le stress professionnel a été lié à une PA plus élevée chez les individus de PSE peu favorisée, chez les hommes [397] comme chez les femmes [398]. Dans la méta-analyse de Nyberg et coll. [207] portant sur le lien entre stress au travail et risque de diabète à partir des données de l'IPD-Work Consortium, une stratification par PSE semblait également indiquer une vulnérabilité particulière pour la catégorie la plus basse. Enfin, les travaux de Kinnunen et coll. [399] ont montré une modération de la PCS sur la relation entre stress professionnel et syndrome métabolique. Toutefois, l'effet n'était pas celui attendu puisque les individus des PCS les plus élevées, soumis à un stress plus important, étaient moins à risque de syndrome métabolique.

I.4.2.2. Etudes concernant d'autres facteurs de risque psychologiques

En ce qui concerne l'étude d'un rôle modérateur de la PSE avec d'autres facteurs psychologiques, les principaux résultats concernent l'effet de la dépression sur le risque de diabète. Dans l'étude de Mezuk et coll. [400], comme dans celle de Carnethon et coll. [401], cet effet était renforcé pour les individus avec un niveau d'éducation plus faible. Toutefois, les méta-analyses les plus récentes sur le sujet [282,283] ne rapportaient pas de stratification par la PSE. Cela était d'ailleurs aussi le cas pour celles qui portaient sur la dépression et les autres facteurs de risque CV biomédicaux [276,284-286].

En dehors de la dépression, dans l'étude prospective de Pedersen et coll. [402], les événements de vie majeurs au travail ou dans l'enfance semblaient des facteurs de risque plus important de diabète parmi les individus avec un niveau d'éducation plus faible. Enfin, dans des études transversales, Haukkala et coll. [403] rapportaient que cynisme (une composante

du trait « hostilité ») et obésité étaient associés de façon transversale uniquement chez les femmes avec un niveau d'éducation peu élevée tandis que Merjonen et coll. [404] montraient que colère et EIM étaient liées seulement parmi les participants ayant vécu leur enfance dans une famille avec une PSE peu favorisée.

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre laissent suggérer que les associations entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique peuvent être différentes selon la PSE des individus. Ces travaux sont également à mettre en lien avec une étude [405] de notre groupe portant sur stress perçu et PA élevée. Parmi 122 816 participants venus au Centre d'Investigations Préventives et Cliniques (IPC) pour un bilan de santé, le stress perçu était positivement associé avec une PA élevée chez les participants de PCS basse et les chômeurs alors que le stress était associé de façon négative avec une PA élevée chez les participants de PCS élevée. Pour les autres PCS, l'association n'était pas significative. Cependant, cette étude était transversale, ce qui empêchait notamment de tirer des conclusions sur la temporalité des liens retrouvés.

Puisqu'une PSE plus faible a été associée à la fois à de nombreux facteurs psychologiques et à un risque cardio-métabolique accru (voir section I.3.3.1), la PSE est souvent considérée comme un facteur de confusion ou de médiation potentiel. De ce fait, les études épidémiologiques dans ce domaine ajustent généralement leurs résultats en tenant compte de la PSE. En revanche, les hypothèses sous-jacentes à un effet modérateur de la PSE, qui requiert que l'association entre les facteurs psychologiques et le risque cardio-métabolique soit différente selon la PSE, ont été peu examinées. Cependant, on peut envisager plusieurs explications. Par exemple, à un niveau de stress perçu équivalent, le poids de ce dernier sur le risque cardio-métabolique doit être plus élevé pour les individus de PSE plus basse. Cela pourrait être le cas s'ils sont plus souvent exposés ou de façon plus durable ou encore s'ils disposent de moins de ressources pour y faire face. Ainsi, même si les participants sont potentiellement exposés de façon identique à un stressor quel que soit leur PSE, ceux de PSE élevée n'en subiraient pas les conséquences, grâce à des ressources psychologiques ou matérielles plus importantes qui atténueraient son effet. Une autre hypothèse serait que le rôle du stress perçu dépende du type considéré (par ex. stress familial ou *job strain*). Par exemple, si le stress professionnel est spécifiquement un facteur de risque cardio-métabolique, l'effet du stress perçu, qui est une mesure plus globale, pourrait n'apparaître que dans les PSE où le *job strain* est le plus fréquent.

I.5. Justification du travail de thèse

En un demi-siècle, l'espérance de vie à la naissance dans le monde a connu une augmentation notable. Cependant, des études européennes rapportent une diminution plus faible de la mortalité, notamment CV, pour les travailleurs manuels ou les populations moins instruites [406]. En France, l'espérance de vie à 35 ans a augmenté de 7 ans pour les hommes et 5,5 ans pour les femmes depuis les années 1970. Cependant, les hommes cadres vivent 6 ans de plus que les ouvriers tandis que la différence entre diplômés et non-diplômés est de 7,5 ans. Des différences, bien que moins marquées, existent aussi chez les femmes. En outre, ces écarts sont à peu près semblables à ceux observés dans les années 1970 [407].

Les inégalités sociales face à la maladie ne semblent donc pas diminuer et la recherche de mécanismes qui pourraient expliquer ces différences est donc un enjeu de santé publique ; en particulier la compréhension de ces mécanismes pourrait permettre la mise en place d'interventions ciblées de prévention. Dans le cas du risque cardio-métabolique, dont l'impact a été détaillé au début de cette introduction, certains résultats de la littérature suggèrent que le rôle des facteurs psychologiques pourrait être différent selon la PSE des individus (voir chapitre I.4). Cependant, le nombre d'études qui a testé cette éventualité est limité (voir Matthews et coll. [366], cités dans la section I.3.3.1)

Au-delà d'une meilleure compréhension potentielle des inégalités sociales de santé, de telles recherches pourraient permettre également de mieux appréhender les liens entre facteurs psychologiques et risque CV qui restent mal compris, notamment en raison de certains résultats contradictoires. Enfin, à un niveau individuel, elles pourraient contribuer à l'identification de patients à risque CV plus important et à une meilleure prise en compte des facteurs de risque psychologiques en fonction de la PSE.

I.6. Objectifs

Le cadre général de la présente recherche porte sur le rôle modérateur de la PSE dans l'association entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique. Plus précisément, l'hypothèse principale développée dans les travaux de cette thèse était que l'effet du stress ou de la dépression sur le risque cardio-métabolique pourrait être plus important chez les individus avec une PSE moins favorisée.

Ce travail de thèse repose sur les données issues du Centre IPC, de L'Etude Prospective Parisienne 3 (EPP3) ainsi que de la cohorte des Consultants des centres

d'examens de santé (CONSTANCES). En utilisant à chaque fois la PCS comme indicateur de la PSE, quatre objectifs principaux ont été développés (Figure 5) :

- L'objectif 1 était d'étudier l'effet modérateur de la PCS dans l'association longitudinale entre stress perçu et PA élevée (flèche a). Il s'agissait de confirmer ou d'infirmer les résultats d'une première analyse transversale [405] ;
- L'objectif 2 était d'examiner l'effet modérateur de la PCS dans l'association entre stress perçu et diabète incident (flèche b) afin de vérifier si les résultats obtenus précédemment pouvaient s'appliquer à un autre facteur de risque CV ;
- L'objectif 3 était d'étudier l'effet de la PCS dans l'association transversale entre stress perçu et athérosclérose, estimé par la mesure de l'EIM. Cette association pouvait soit être médiatisée par les facteurs de risque cardio-métabolique (flèche c1 et c2), soit directe (flèche d) ;
- Le dernier objectif était d'examiner l'effet de la PCS dans l'association entre symptomatologie dépressive et score de risque CV basé sur les facteurs de risque cardio-métabolique (flèche c1).

Il faut noter que la figure a été simplifiée par souci de clarté. Ainsi n'apparaissent ni les flèches liant les facteurs de risque ou pathologies CV aux facteurs psychologiques (causalité inverse), ni celles liant les facteurs entre eux. Le rôle potentiel de confusion ou de médiation de la PCS, qui n'était pas l'une de nos hypothèses principales, n'est pas non plus indiqué.

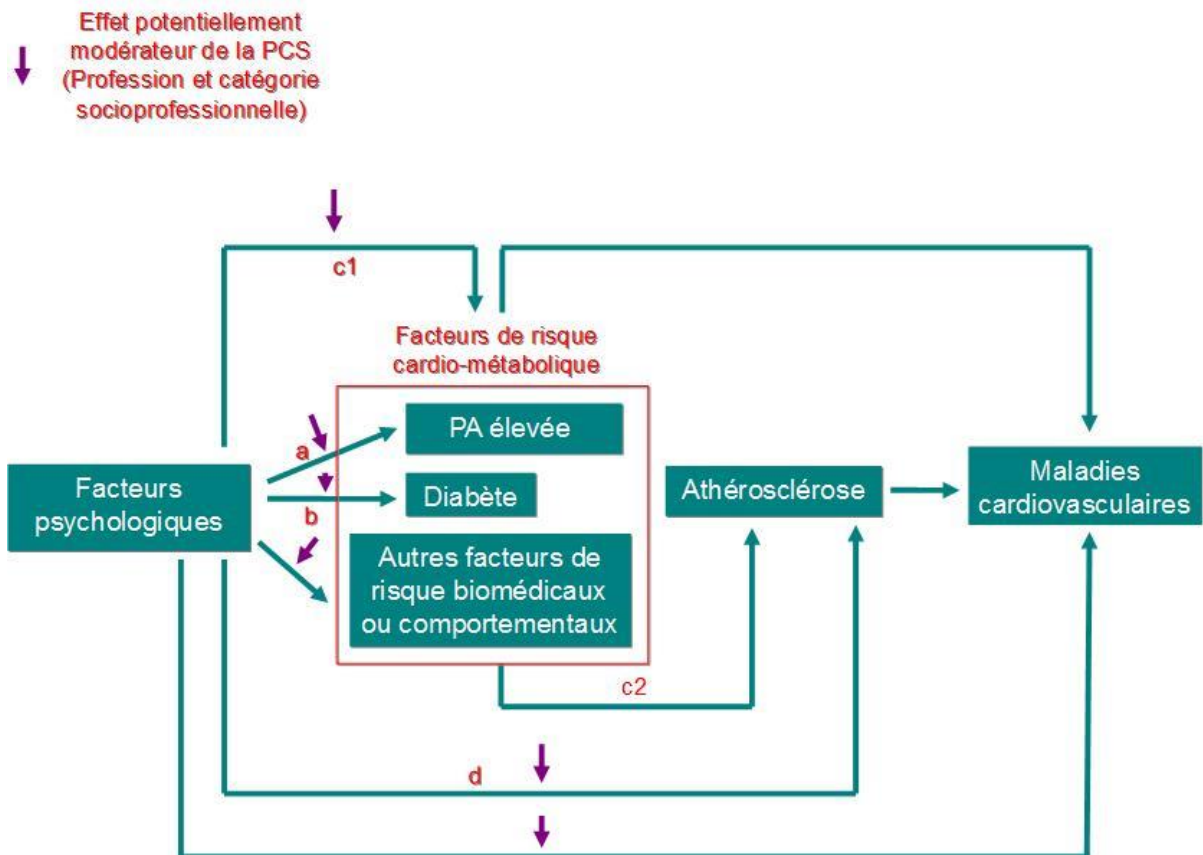


Figure 5. Cadre conceptuel des travaux de la thèse

Ce manuscrit comporte quatre parties. A la suite de cette première partie introductive, la partie II traite des études ayant porté sur l'effet du stress perçu (objectifs 1 à 3). La partie III s'intéresse à des résultats préliminaires concernant l'étude sur la symptomatologie dépressive. Enfin, la partie IV constitue une discussion générale de ce travail.

Partie II. Interactions entre stress perçu et PCS sur le risque cardio-métabolique : Etudes n° 1, n° 2 et n° 3

II.1. Méthodologie générale

Au sein de chaque étude seront précisées les méthodes spécifiques, en particulier la population considérée ainsi que les variables et les analyses statistiques utilisées. Toutefois, certaines caractéristiques d'ordre général sont développées dans ce chapitre.

II.1.1. Populations d'étude

II.1.1.1. Base de données du Centre d'Investigations Préventives et Cliniques

Créé à Paris en 1971, le Centre d'Investigations Préventives et Cliniques (IPC) est conventionné par la Sécurité Sociale depuis 1975. Ainsi, ce Centre propose un Examen Périodique de Santé (EPS) [408] pour tous les assurés du régime général en Ile-de-France dans son antenne parisienne ou ses cinq sites distants supplémentaires ouverts dans les années 2000. Actuellement, près de 25 000 EPS sont effectués chaque année dans un de ces établissements.

L'EPS est un bilan de santé gratuit qui a été créé en 1945. Réalisé dans une centaine de centres à travers la France, ce bilan consiste en un ensemble d'examens médicaux dont tous les assurés sociaux peuvent bénéficier sous certaines conditions énoncées par la Sécurité Sociale (périodicité et département d'affiliation). Outre des questionnaires socio-administratifs et médicaux détaillant les principaux facteurs de risque ainsi que les antécédents familiaux et personnels du patient, des mesures biométriques (par ex : PA ou poids) et des examens biologiques sanguins et urinaires sont réalisés.

L'informatisation de toutes les variables recueillies depuis 1972 a permis de constituer une base de données permettant des analyses transversales mais également longitudinales puisque 20% des sujets viennent au moins à deux reprises pour effectuer un bilan [409]. Etant donné que le questionnaire sur le stress perçu a été introduit en 1996, les données de 269 473 individus venus pour une première visite (parmi lesquels 46 510 ont bénéficié d'un deuxième bilan) jusqu'à fin 2011 sont disponibles.

II.1.1.2. Etude Prospective Parisienne 3

L'Etude Prospective Parisienne 3 (EPP3) est une cohorte prospective dont le but premier était d'identifier des nouveaux marqueurs de risque de mort subite [410]. Son domaine d'étude s'est ensuite élargi à la contribution de ces marqueurs (notamment paramètres rythmiques, mesures de la rigidité carotidienne et marqueurs sanguins) dans la survenue des principales maladies CV [411]. Les participants ont été recrutés parmi les individus, âgés entre 50 et 75 ans, venus pour un EPS au centre IPC entre juin 2008 et mai 2012. Outre les questionnaires et examens standards de l'EPS, les participants ont bénéficié de mesures spécifiques comme celle de l'EIM par échographie carotidienne. Les données de 10 157 personnes sont disponibles.

II.1.2. Variables utilisées

II.1.2.1. Stress perçu

Le stress perçu a été mesuré avec la version française de l'échelle de stress de Cohen à 4 items (*4-item Perceived Stress Scale, PSS-4*) [412,413]. Ces questions sont les suivantes :

- 1) Vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?
- 2) Vous êtes-vous senti confiant en vos capacités à prendre en main vos problèmes personnels ?
- 3) Avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?
- 4) Avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à tel point que vous ne pouviez les contrôler ?

Basée sur le modèle de Lazarus et Folkman (voir section I.2.3.1), cette échelle permet d'évaluer l'importance avec laquelle des situations de la vie du sujet sont apparues comme menaçantes, c'est-à-dire non prévisibles, incontrôlables et pénibles [412]. Chaque item est coté de 0 à 4 selon sa fréquence d'apparition au cours du mois écoulé (0 points pour jamais ; 4 points pour très souvent) et le score total s'échelonne de 0 à 16.

Cette version de l'échelle (il en existe également à 10 et à 14 items [414]) présente des propriétés psychométriques satisfaisantes. En particulier, sa cohérence interne est jugée correcte (α de Cronbach $>0,70$) dans la plupart des études [415-418], notamment celle de Lesage et coll. [419] (α de Cronbach=0,73) utilisant la version française de l'échelle. Ces derniers concluent également, comme Cohen et coll. [414], que l'échelle est

unidimensionnelle bien que certains auteurs aient au contraire retrouvé deux facteurs [415,420]. Un effet du sexe a parfois été montré avec un score plus important chez les femmes [417,420,421] mais ce n'était pas toujours le cas [416,418,419]. De même, les résultats sur un éventuel effet de l'âge sont hétérogènes [414,416,417,419] et la question du SES peu explorée. En effet, seuls Cohen et coll. [414] ont rapporté des scores plus élevés dans les catégories les moins favorisées (par ex. avec un niveau d'éducation plus faible, un salaire moindre ou chez les chômeurs) tandis que la différence n'était pas statistiquement significative dans l'échantillon plus réduit de l'étude de Lesage et coll. [419].

La PSS-4 a été associée dans les études avec de nombreux critères de jugement, concernant tant la santé mentale (par ex. qualité de vie mentale [422,423], dépression [416,420,421,423], symptômes d'ESPT [422], anxiété [416,421,424]) que somatique (par ex. état de santé perçu [414,417], fibrillation auriculaire [425], volume de l'hippocampe [426], taux d'hormones féminines [427], longueur des télomères [428] ou obésité [191]). Des comportements de santé comme le tabagisme [412,421,424], la consommation d'alcool [405], une activité physique limitée ou une alimentation délétère [191,424] ont également été liés à cette échelle ainsi que les événements de vie [414] et leur impact [414,422] ou encore le support social perçu [417].

II.1.2.2. Pression artérielle (PA) et pression artérielle élevée

La pression artérielle (PA) a été mesurée trois fois lors de la même visite après une période de repos de 10 minutes chez le sujet allongé, au bras droit. La moyenne des deux dernières mesures était considérée comme la valeur de la PA. En accord avec la définition de l'hypertension selon la Société Européenne de Cardiologie [6] ou l'AHA [5], une PA élevée était définie (sauf mention contraire dans des analyses de sensibilité) par une PA systolique ≥ 140 mm Hg, une PA diastolique ≥ 90 mm Hg ou la prise d'un traitement antihypertenseur (voir section II.1.2.11).

II.1.2.3. Glycémie et diabète

La glycémie a été mesurée par méthode enzymatique automatique après un prélèvement sanguin à jeun. La définition du diabète utilisée (sauf mention contraire dans des analyses de sensibilité) était une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) ou la prise d'un traitement antidiabétique (voir section II.1.2.11).

Le seuil de 7 mmol/L correspond au critère diagnostique préconisé par l'*American Diabetes Association* [429] ou par l'OMS [430] en se basant sur les complications

microvasculaires, telles que la rétinopathie diabétique, et repris par la Société Européenne de Cardiologie et l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète [431].

II.1.2.4. Cholestérol, triglycérides et hypercholestérolémie

Le cholestérol total, le *high-density lipoprotein* (HDL) cholestérol et les triglycérides ont été dosés par un prélèvement sanguin à jeun. L'hypercholestérolémie a été définie par un cholestérol total $\geq 5,2$ mmol/L (200 mg/dL) ou la prise d'un traitement hypolipémiant (voir section II.1.2.11). Un cholestérol total $< 5,2$ mmol/L non traité est l'un des composants d'une santé CV idéale selon l'AHA [5].

Le rapport triglycérides/HDL cholestérol a été utilisé comme marqueur de résistance à l'insuline [432].

II.1.2.5. Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS)

En raison des données disponibles, l'indicateur de PSE utilisé a été la PCS. De plus, bien que deux mesures de PSE ne soient jamais complètement équivalentes, la PCS permet de prendre en compte plusieurs facettes sociales d'un individu (voir section I.3.1).

Les participants ont rapporté leur situation professionnelle (par ex. à la recherche d'un emploi ou retraité) ainsi que leur profession actuelle (ou leur dernière profession) qui a été ensuite codée selon la classification française *Professions et catégories socioprofessionnelles* (PCS) [433]. Compte tenu du recrutement des centres IPC, certains groupes n'étaient pas représentés (par ex. agriculteurs). Comme la classification PCS d'origine inclut les chômeurs ayant déjà travaillé dans la catégorie qui correspond à leur dernier emploi (ou éventuellement à leur emploi habituel), une classe supplémentaire a été créée afin de pouvoir tester un éventuel effet du chômage.

Au total, afin d'atteindre une puissance statistique suffisante pour réaliser des tests d'interaction et des stratifications par PCS, cinq catégories ont été créées :

- élevée (par ex. cadres ou professions libérales) ;
- moyenne (par ex. employés ou contremaîtres) ;
- basse (par ex. conducteurs d'engin ou agents d'entretien) ;
- chômeurs (c'est-à-dire à la recherche d'un emploi) ;
- sans activité rémunérée (par ex. femmes au foyer).

Lorsque les analyses n'étaient pas limitées à la population active, les participants retraités étaient inclus dans la PCS de leur dernier emploi.

La catégorie « moyenne » regroupait à la fois des individus avec des professions intermédiaires et des employés. Hors, certaines études en France ont montré que les employés étaient plus proches des ouvriers, notamment en termes de revenus [434] ou de mortalité CV [435]. Cela était également vrai pour l'espérance de vie à 35 ans entre 2000 et 2008, mais semblait moins le cas entre 2009 et 2013 [407].

Lorsque les analyses étaient effectuées en scindant en deux la catégorie « moyenne », les employés ne semblaient pas avoir un risque équivalent à celui des ouvriers mais plutôt situé entre le risque de ces derniers et celui de la catégorie « élevée ». Le risque des individus de professions intermédiaires était plus proche de celui de la catégorie « élevée » que le risque des employés.

II.1.2.6. Statut tabagique

Le statut tabagique (fumeur actuel, ancien fumeur, non-fumeur) ainsi que la quantité de tabac consommée ont été recueillis par questionnaire. Pour les fumeurs actuels, une catégorisation en trois groupes a été adoptée (1-10 cigarettes/jour, 11-20 cigarettes/jour, >20 cigarettes/jour) en tenant compte de la distribution de cette variable (moins de 5% de la population fumait plus de 30 cigarettes par jour).

II.1.2.7. Consommation d'alcool

Le nombre de verres d'apéritif, de vin et de digestifs consommés par jour a été recueilli par questionnaire. Le total de verres d'alcool consommés par semaine a été calculé puis catégorisé en quatre groupes :

- les non buveurs qui consomment 0 verre/semaine ;
- les buveurs légers qui consomment de 1 à 6 verres/semaine pour les femmes et 1 à 13 verres/semaine pour les hommes ;
- les buveurs modérés qui consomment 7 à 20 verres/semaine pour les femmes et 14 à 27 verres/semaine pour les hommes ;
- les gros buveurs qui consomment au moins 21 verres/semaine pour les femmes et au moins 28 verres/semaine pour les hommes.

Cette catégorisation était basée sur celle utilisée par la cohorte Gazel dans de nombreuses publications, notamment sur le lien entre facteurs psychologiques et risque CV [436].

Dans la troisième étude, la classe supplémentaire des “buveurs occasionnels” a été créée comme le suggère les résultats d'une méta-analyse récente [437].

II.1.2.8. Activité physique

L'activité physique a été recueillie par la question suivante : « Pratiquez-vous une activité physique régulière estimée à plus d'une heure de marche par jour (travail, trajet, loisirs, ...) ? ».

II.1.2.9. Etat de santé perçu

L'état de santé perçu a été recueilli avec un score de 0 à 10 (10 correspondant à une “excellente santé”) par la question suivante : « Compte tenu de votre âge, veuillez indiquer par une note comprise entre 0 et 10, votre état de santé tel que vous le ressentez ». Depuis les années 1970, cette question simple est de plus en plus employée comme un indicateur de santé globale dans la recherche épidémiologique et médicale. Des études ont montré qu'elle était associée, même de façon prospective, avec de nombreux critères de jugement dont la morbi-mortalité CV [438,439] et le diabète [439,440]. Elle permet notamment de mesurer le poids éventuel de comorbidités qui n'auraient pas été recherchées par des questions spécifiques.

II.1.2.10. Humeur dépressive

L'humeur dépressive a été recueillie par l'auto-questionnaire de dépression de Pichot dans sa forme abrégée (QD2A) [441,442]. Développée à partir d'autres questionnaires comme le *Beck Depression Inventory* ou la *Zung Self-Rating Depression Scale* pour être utilisée dans les études épidémiologiques, cette échelle possède une consistance interne élevée (α de Cronbach=0,91). Les sujets doivent répondre « oui » ou « non » à une série de 13 items (par ex. « en ce moment je suis triste » ou « je suis sans espoir pour l'avenir » ; voir Annexe B) et le nombre de « oui » est totalisé. Un score total ≥ 7 indique une forte probabilité de dépression caractérisée.

II.1.2.11. Prise de médicaments

Dans le questionnaire IPC, la prise de médicaments était auto-rapportée, en particulier les diurétiques, les antihypertenseurs (hors diurétiques), les antidiabétiques, les hypolipémifiants ainsi que les médicaments “pour dormir” ou “contre l'anxiété ou la dépression” (regroupés sous la dénomination “psychotropes”). Parmi les participants sous

diurétiques, seulement ceux les prenant afin de “faire baisser la tension” étaient considérés sous traitement antihypertenseur.

Dans le cas de l'étude EPP3, les participants devaient également venir avec leur plus récente prescription médicale ou leurs boîtes de médicaments.

II.1.2.12. Autres variables

Les autres variables utilisées étaient :

- l'âge ;
- le sexe ;
- la situation maritale en deux classes (vivre seul ou non) ;
- les antécédents personnels de maladie CV ;
- les antécédents familiaux d'HTA et de diabète ;
- le délai entre les visites dans le cas des études prospectives ;
- la fréquence cardiaque en battements par minute (bpm), mesurée avec un électrocardiogramme, à partir de la moyenne de 10 cycles, c'est-à-dire 10 intervalles R-R ;
- l'indice de masse corporelle (IMC), en continu ou catégorisé en 4 classes ($<18,5$; $18,5-24,9$; $25-29,9$; ≥ 30 kg/m²).

II.1.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées sur les logiciels SPSS, Stata et SAS. Les tests étaient bilatéraux, avec un seuil de $p < 0,05$.

Le choix de considérer une variable comme continue ou catégorielle dépendait de l'étude et des données de la littérature. Cependant, pour le stress perçu, puisque aucune valeur seuil n'est établie et que la catégorisation arbitraire des variables continues peut entraîner des biais [443], l'échelle a été considérée en première intention comme une variable continue. Un découpage selon les tertiles n'a été pratiqué qu'à des fins descriptives ou dans des analyses exploratoires. De plus, la variable ne s'écartait pas de la linéarité après vérifications graphiques et tests statistiques (voir par ex. Annexe H pour l'étude n° 3).

Le nombre de variables incluses dans les modèles dépendait du type d'analyse et de la taille d'échantillons disponible. Dans le cas d'une régression logistique, si la proportion de 5

événements au moins par variable n'était pas satisfaite [444], une sélection des variables était effectuée en se basant sur un $p < 0,20$.

En premier lieu, des analyses descriptives étaient pratiquées au moyen de tests de Student ou de Fisher pour les variables continues et de Chi2 pour les variables catégorielles. Puis des régressions logistiques étaient effectuées dans le cas d'un critère de jugement binaire (PA élevée ou diabète), tandis que des régressions linéaires étaient utilisées dans le cas de l'EIM.

Dans le cas du test d'une modulation, les variables principales (par ex. stress perçu et PCS) ainsi que le terme d'interaction (par ex. stress perçu*PCS) étaient ajoutés dans le même modèle. Un $p < 0,05$ pour le terme d'interaction indiquait un effet modérateur et les analyses étaient par la suite stratifiées selon la variable considérée.

II.2. Etude n° 1 : Stress et pression artérielle élevée

Ce travail a fait l'objet d'une publication [445] (voir Annexe C) en premier auteur dans *Journal of Hypertension* en 2014 (IF de l'année 2014 = 4,7).

II.2.1. Introduction

Comme il a été déjà mentionné dans l'introduction générale (voir section I.1.3.1), l'HTA a de nombreux facteurs de risque reconnus, tels que l'obésité, le tabac, la consommation excessive d'alcool ou de sel. L'implication de facteurs psychologiques dans la survenue de la pathologie a été supposée dès la première moitié du XXème [446] et le rôle particulier du stress est communément admis en population général. Par exemple, selon une enquête [447] effectuée en 2002 par le Comité Français de Lutte contre l'HTA, 92 % des Français pensaient que le stress avait une influence sur leur PA tandis que pour 84 % d'entre eux, la part du stress dans les problèmes d'HTA était importante. De plus, beaucoup de patients hypertendus accordent également une grande importance au stress psychologique dans la régulation de leur PA et dans la nécessité de respecter leur prescription médicale [147]. Si l'association entre stress aigu et élévation transitoire de la PA est bien établie [448], les études épidémiologiques n'ont pas montré de façon constante que stress psychologique et PA étaient liés à long terme [449] (voir aussi section I.2.3). Une explication possible de l'hétérogénéité des résultats précédents est d'avoir sous-estimé le rôle modérateur de certains facteurs, notamment du sexe ou de la PCS.

Plusieurs recherches ont rapporté des disparités d'effet de variables psychologiques sur le risque cardio-métabolique selon la PSE, notamment mesuré par la PCS (voir chapitre I.4). Il a ainsi été montré que le stress professionnel était davantage associé à une PA plus grande dans les catégories les plus basses [397,398]. Ces résultats sont à mettre en lien avec ceux d'une étude de notre groupe [405] où stress perçu était lié positivement à un risque de PA élevée parmi les PCS les moins favorisées (voir section I.4.2). Cependant ces 3 études étaient transversales et leurs conclusions devaient être confirmées avec des recherches prospectives.

En ce qui concerne le sexe, des différences existent dans la prévalence [20], la physiopathologie [450] (par ex. la contribution du système rénine-angiotensine [451]) et les facteurs de risque d'HTA (par ex. ménopause [452] ou utilisation de contraceptifs [453]). De plus, les types de stressseurs [454] et la façon de rapporter et de faire face au stress [455]

semblent également ne pas être identiques. Par exemple, les stress interpersonnels pourraient toucher davantage les femmes alors que les hommes seraient plus confrontés à des événements de vie traumatiques (hors traumatismes sexuels) [456]. De plus, certaines études suggèrent que l'association entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique, en particulier PA, puisse dépendre du sexe. Ainsi les femmes montraient une vulnérabilité particulière au stress professionnel dans une recherche de Gilbert-Ouimet portant sur l'HTA [457]. D'autre part, dans l'étude de Gale et coll. [103], lieu de contrôle interne (voir section I.2.2) et PA élevée incidente étaient associés négativement seulement dans la population féminine. De même, le stress perçu pourrait être lié à la PA différemment chez les hommes et les femmes.

De ce fait, le but de notre étude était d'examiner l'association longitudinale entre stress perçu et risque incident de PA élevée ainsi que d'explorer un potentiel effet modérateur de la PCS ou du sexe sur cette association.

II.2.2. Matériel et méthodes

II.2.2.1. Population d'étude

La population de la présente étude était composée de tous les participants venus au moins deux fois dans un centre IPC entre janvier 1996 et décembre 2011, avec un délai minimum de 1 an entre les visites. Les autres critères appliqués étaient un âge ≥ 30 ans à la première visite (étant donné la prévalence basse d'HTA chez les individus plus jeunes), l'absence de données manquantes pour les variables sélectionnées et la non-présence d'une PA élevée à la première visite ou d'un antécédent de maladie CV ou rénale. Cette dernière condition était nécessaire pour éviter un risque de causalité inverse, c'est-à-dire que le niveau de stress perçu soit plus important à cause d'une pathologie cardiaque déjà présente. Afin de minimiser d'éventuels biais, les participants sous traitement psychotrope n'étaient également pas inclus dans les analyses principales.

II.2.2.2. Variables utilisées

Pour rappel, le stress perçu a été mesuré avec l'échelle de Cohen à 4 items. Dans le but d'obtenir des odds-ratios (OR) cliniquement pertinents, l'échelle de la variable a été modifiée en utilisant l'intervalle interquartile (c'est-à-dire la différence entre le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile) comme unité. De cette façon, l'indicateur calculé reflète le risque

supplémentaire qui existe chez un individu placé « au milieu » de la moitié de la population la plus stressée, par rapport à un individu placé « au milieu » de la moitié de la population la moins stressée.

Comme indiqué dans la section II.1.2.2, la présence d'une PA élevée a été définie par une PA systolique ≥ 140 mm Hg, une PA diastolique ≥ 90 mm Hg ou la prise d'un traitement antihypertenseur.

Les autres variables utilisées étaient l'âge, le sexe, la PCS en 5 catégories, le délai entre les visites, l'humeur dépressive, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique régulière, la fréquence cardiaque, l'IMC, le diabète, un antécédent familial de HTA, l'état de santé perçu ainsi que le statut ménopausique dans une analyse de sensibilité supplémentaire chez les femmes. Ce statut ménopausique était catégorisé en 3 classes (déjà ménopausée à la première visite, ménopausée à la seconde visite seulement, non ménopausée à la seconde visite).

Les variables étaient considérées comme continues lorsque les données étaient disponibles, hormis pour la PA, le diabète et l'IMC. Dans le cas des deux premières, cela permettait de constituer une variable composite avec la prise d'un traitement correspondant et de limiter le nombre de variables dans le modèle. En ce qui concerne l'IMC, comme des études semblent suggérer que la relation avec la PA n'est pas linéaire et qu'il existe des catégories couramment employées, il a été décidé de la considérer comme une variable catégorielle.

II.2.2.3. Analyses statistiques

Conformément au but de l'étude (c'est-à-dire analyser l'effet du stress sur la PA élevée en fonction de la PCS), la variable dépendante était la présence d'une PA élevée au cours du suivi (à la seconde visite) et les variables indépendantes étaient mesurées à l'inclusion (à la première visite), excepté pour le délai et le statut ménopausique.

L'association entre stress perçu et PA élevée était examinée par régression logistique binaire dans des modèles univariés puis multivariés, ajustés sur toutes les variables. L'effet principal du stress perçu était testé en premier lieu ainsi que les interactions entre stress et PCS puis entre stress et sexe. En cas d'interaction significative, les analyses étaient stratifiées par PCS ou sexe.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient également effectuées :

- en considérant le statut ménopausique comme covariable supplémentaire dans le modèle multivarié chez les femmes ;

- en incluant les participants âgés de 18 à 30 ans ;
- en incluant les participants avec un antécédent personnel de maladie CV ;
- en excluant les participants retraités ;
- en utilisant les variables d'ajustement mesurées à la deuxième visite au lieu de la première visite.

II.2.3. Résultats

II.2.3.1. Analyses descriptives en fonction de la présence d'une pression artérielle élevée

La population finale de cette étude était composée de 19 766 participants (13 652 hommes et 6 114 femmes) avec un âge moyen (\pm ET) de $46,8 \pm 9,3$ ans. La sélection de la population est décrite dans la Figure 6. L'Annexe D présente la comparaison des caractéristiques des populations incluse et exclue dans les analyses. Les individus exclus avaient des niveaux de stress et de symptômes dépressifs plus élevés ainsi qu'un état de santé perçu plus faible. Ils avaient également davantage de facteurs de risque CV et une PCS plus basse.

La moyenne du score de PSS était de $3,6 \pm 2,9$ avec une différence de 5 points entre le 25ème et le 75ème percentile. La cohérence interne était jugée satisfaisante avec un coefficient α de Cronbach de 0,74.

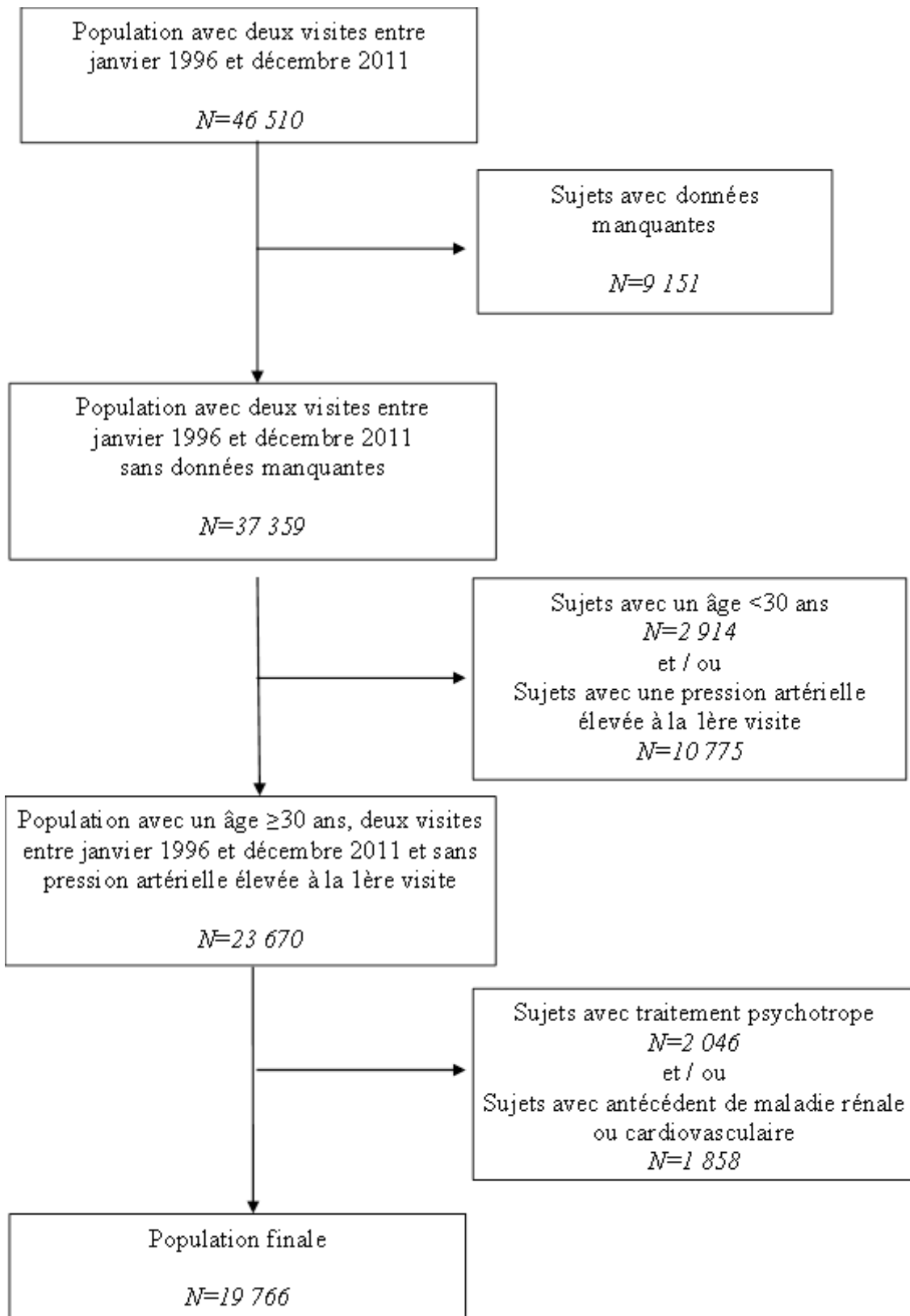


Figure 6. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 1

Après un délai moyen de $5,8 \pm 2,1$ ans, 3 774 participants (19,1%) avaient une PA élevée, dont 417 sous traitement antihypertenseur (PA systolique / PA diastolique moyenne : 136 ± 17 mm Hg / 81 ± 10 mm Hg) et 3 357 sans traitement antihypertenseur (PA systolique / PA diastolique moyenne : 149 ± 11 mm Hg / 88 ± 9 mm Hg). Lorsque hommes et femmes étaient inclus ensemble, le stress perçu n'était pas associé de façon prospective avec un risque augmenté de PA élevée (OR [IC] : 0,99 [0,93-1,06] ; $p=0,86$). Cependant, l'interaction entre le stress perçu et le sexe était significative ($p=0,02$). Cela n'était pas le cas pour l'interaction entre le stress perçu et la PCS ($p=0,60$), ce qui a conduit à effectuer la suite des analyses en stratifiant par le sexe. Les Tableaux 1 et 2 présentent les caractéristiques de la population d'étude selon la présence d'une PA élevée au cours du suivi, respectivement chez les hommes et les femmes.

Tableau 1. Caractéristiques des hommes participants de l'étude (N=13 652) selon la présence d'une pression artérielle élevée à la deuxième visite.

	Participants sans PA élevée à la 2ème visite (N=10 937)	Participants avec PA élevée à la 2ème visite (N=2 715)	p*
VARIABLES QUANTITATIVES			
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Stress perçu (PSS-4)	3,4 (2,8)	3,3 (2,8)	0,35
Age (années)	45,3 (8,7)	49,3 (8,9)	<0,001
Délai (années)	5,8 (2,1)	6,1 (2,1)	<0,001
Humeur dépressive (QD2A)	1,1 (2,1)	1,2 (2,1)	0,24
Pression artérielle systolique (mmHg)	121,6 (9,2)	127,7 (7,5)	<0,001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	73,8 (7,1)	78,4 (5,8)	<0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	60,1 (8,9)	63,1 (9,8)	<0,001
Glycémie	97,0 (11,2)	100,4 (15,5)	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	7,8 (1,5)	7,8 (1,5)	0,38
VARIABLES QUALITATIVES			
	N (%)	N (%)	
Situation familiale			0,01
Vit seul	2 261 (20,7)	501 (18,5)	
Ne vit pas seul	8 676 (79,3)	2 214 (81,5)	
Antécédents familiaux de HTA			0,001
Non	8 542 (78,1)	2 042 (75,2)	
Oui	2 395 (21,9)	673 (24,8)	
PCS			<0,001
Elevée	5 455 (49,9)	1 382 (50,9)	
Moyenne	2 672 (24,4)	645 (23,8)	
Basse	1 242 (11,4)	374 (13,8)	
Chômeurs	1 509 (13,8)	294 (10,8)	
Sans activité rémunérée	59 (0,5)	20 (0,7)	
Statut tabagique			<0,001
Non-fumeurs	5 435 (49,7)	1 239 (45,6)	

Anciens fumeurs	2 625 (24,0)	798 (29,4)	
1-10 cigarettes/jour	1 519 (13,9)	308 (11,3)	
11-20 cigarettes/jour	1 067 (9,8)	262 (9,7)	
>20 cigarettes/jour	291 (2,7)	108 (4,0)	
Consommation d'alcool			<0,001
Non buveurs ^a	5 699 (52,1)	1 174 (43,2)	
Buveurs légers ^b	3 852 (35,2)	1 267 (46,7)	
Buveurs modérés ^c	970 (8,9)	162 (6,0)	
Gros buveurs ^d	416 (3,8)	112 (4,1)	
Activité physique régulière			0,34
<1 heure de marche/jour	5 880 (53,8)	1 432 (52,7)	
≥1 heure de marche/jour	5 057 (46,2)	1 283 (47,3)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)			<0,001
<18,5	116 (1,1)	13 (0,5)	
18,5-24,9	6 309 (57,7)	1 136 (41,8)	
25-29,9	4 072 (37,2)	1 307 (48,1)	
≥30	440 (4,0)	259 (9,5)	
Diabète			<0,001
Non	10 804 (98,8)	2 651 (97,6)	
Oui	133 (1,2)	64 (2,4)	

* χ^2 ou test T selon les variables.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

bpm : battements par minute ; ET : écart-type ; HTA : hypertension artérielle ; PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; QD2A : Questionnaire d'auto-évaluation de la dépression de Pichot.

Tableau 2. Caractéristiques des femmes participantes de l'étude (N=6 114) selon la présence d'une pression artérielle élevée à la deuxième visite.

	Participant ^{es} sans PA élevée à la 2 ^{ème} visite (N=5 055)	Participant ^{es} avec PA élevée à la 2 ^{ème} visite (N=1 059)	p*
VARIABLES QUANTITATIVES	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Stress perçu (PSS-4)	4,1 (2,9)	4,4 (3,0)	0,04
Age (années)	47,4 (9,7)	53,0 (10,1)	<0,001
Délai (années)	5,6 (2,2)	5,9 (2,0)	<0,001
Humeur dépressive (QD2A)	1,9 (2,6)	2,0 (2,7)	0,35
Pression artérielle systolique (mmHg)	117,5 (10,4)	126,2 (8,4)	<0,001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	71,2 (7,6)	76,0 (6,5)	<0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	63,8 (9,2)	66,7 (9,6)	<0,001
Glycémie	92,3 (10,5)	95,6 (15,3)	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	7,5 (1,7)	7,3 (1,8)	0,003
VARIABLES QUALITATIVES	N (%)	N (%)	
Situation familiale			0,85
Vit seul	1 499 (29,7)	311 (29,4)	
Ne vit pas seul	3 556 (70,3)	748 (70,6)	
Antécédents familiaux de HTA			0,005
Non	3 438 (68,0)	673 (63,6)	
Oui	1 617 (32,0)	386 (36,4)	
PCS			<0,001
Elevée	1 236 (24,5)	237 (22,4)	
Moyenne	2 207 (43,7)	500 (47,2)	
Basse	233 (4,6)	61 (5,8)	
Chômeurs	814 (16,1)	109 (10,3)	
Sans activité rémunérée	565 (11,2)	152 (14,4)	
Statut tabagique			<0,001
Non-fumeurs	3 312 (65,5)	772 (72,9)	

Anciens fumeurs	760 (15,0)	129 (12,2)	
1-10 cigarettes/jour	563 (11,1)	76 (7,2)	
11-20 cigarettes/jour	335 (6,6)	66 (6,2)	
>20 cigarettes/jour	85 (1,7)	16 (1,5)	
Consommation d'alcool			<0,001
Non buveurs ^a	3 680 (72,8)	710 (67,0)	
Buveurs légers ^b	858 (17,0)	260 (24,6)	
Buveurs modérés ^c	421 (8,3)	77 (7,3)	
Gros buveurs ^d	96 (1,9)	12 (1,1)	
Activité physique régulière			0,98
<1 heure de marche/jour	2 752 (54,4)	577 (54,5)	
≥1 heure de marche/jour	2 303 (45,6)	482 (45,5)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)			<0,001
<18,5	233 (4,6)	23 (2,2)	
18,5-24,9	3 671 (72,6)	616 (58,2)	
25-29,9	905 (17,9)	312 (29,5)	
≥30	246 (4,9)	108 (10,2)	
Diabète			0,015
Non	5 014 (99,2)	1 042 (98,4)	
Oui	41 (0,8)	17 (1,6)	

* χ^2 ou test T selon les variables.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;

^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

bpm : battements par minute ; ET : écart-type ; HTA : hypertension artérielle ; PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; QD2A : Questionnaire d'auto-évaluation de la dépression de Pichot.

II.2.3.2. Associations entre variables dépendantes et pression artérielle élevée stratifiées par sexe

Les modèles multivariés respectivement chez les hommes et les femmes sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Associations entre chaque variable à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi dans des modèles multivariés.

	Hommes	Femmes
VARIABLES QUANTITATIVES *	OR [95% IC]	OR [95% IC]
Stress perçu (PSS-4)	0,97 [0,88-1,07]	1,20§ [1,03-1,38]
Age (années)	1,05† [1,04-1,05]	1,06† [1,05-1,07]
Délai (années)	1,09† [1,06-1,12]	1,09† [1,05-1,13]
Humeur dépressive (QD2A)	1,02 [0,99-1,04]	0,97 [0,94-1,01]
Fréquence cardiaque (bpm)	1,03† [1,03-1,04]	1,03† [1,03-1,04]
Etat de santé perçu (sur 10 points)	1,02 [0,99-1,05]	0,97 [0,92-1,01]
VARIABLES QUALITATIVES	OR [95% IC]	OR [95% IC]
Situation familiale (réf : Ne vit pas seul)	1,10 [0,98-1,24]	0,96 [0,81-1,12]
Antécédents familiaux de HTA (réf : Non)	1,28† [1,15-1,42]	1,30‡ [1,12-1,50]
PCS		
Elevée	Reference	Reference
Moyenne	1,06 [0,95-1,18]	1,14 [0,95-1,37]
Basse	1,32† [1,15-1,53]	1,41 [1,00-1,99]
Chômeurs	1,02 [0,86-1,20]	0,91 [0,69-1,20]
Sans activité rémunérée	1,48 [0,85-2,57]	1,20 [0,94-1,54]
Statut tabagique		
Non-fumeurs	Reference	Reference
Anciens fumeurs	1,13§ [1,02-1,26]	0,80§ [0,64-0,99]
1-10 cigarettes/jour	0,96 [0,83-1,11]	0,81 [0,62-1,06]
11-20 cigarettes/jour	1,17§ [1,00-1,37]	1,23 [0,91-1,65]
>20 cigarettes/jour	1,50‡ [1,18-1,91]	1,33 [0,75-2,36]
Consommation d'alcool		

Non buveurs ^a	Reference	Reference
Buveurs légers ^b	1,37† [1,24-1,50]	1,37† [1,15-1,63]
Buveurs modérés ^c	0,74‡ [0,62-0,90]	0,96 [0,73-1,27]
Gros buveurs ^d	1,15 [0,91-1,44]	0,67 [0,36-1,25]
Activité physique régulière (réf : <1 heure de marche/jour)	1,11§ [1,01-1,21]	0,97 [0,84-1,12]
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
<18,5	0,63 [0,35-1,14]	0,74 [0,47-1,17]
18,5-24,9	Reference	Reference
25-29,9	1,60† [1,46-1,76]	1,93† [1,64-2,28]
≥30	2,68† [2,25-3,19]	2,65† [2,03-3,44]
Diabète (réf : Non)	1,12 [0,82-1,55]	1,04 [0,56-1,92]

* Les odds-ratios (OR) sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile) et pour une unité dans le cas des autres variables continues.

† p<0,001; ‡ p<0,01; § p<0,05.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ; ^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

bpm : battements par minute ; HTA : hypertension artérielle ; IC : intervalle de confiance ; OR : odds-ratio ; PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; QD2A : Questionnaire d'auto-évaluation de la dépression de Pichot.

En ajustant sur toutes les variables prises en compte, l'association entre le stress perçu et la PA élevée était significative uniquement chez les femmes (OR [IC] : 1,20 [1,03-1,38] ; p=0,02).

II.2.3.3. Analyses supplémentaires

Dans des analyses de sensibilité, l'association entre le stress perçu et la PA élevée chez les femmes restait sensiblement identique en incluant les participantes âgées de 18 à 30 ans (OR [IC] : 1,19 [1,03-1,37] ; p=0,02) ou celles avec un antécédent personnel de maladie CV (OR [IC] : 1,20 [1,04-1,38] ; p=0,01). Cela était également le cas après un ajustement sur les covariables mesurées à la deuxième visite au lieu de la première visite (OR [IC] : 1,16 [1,01-1,32] ; p=0,04) ou un ajustement supplémentaire sur le statut ménopausique (OR [IC] :

1,20 [1,04-1,39] ; p=0,01) ainsi qu'en excluant les participantes retraitées (OR [IC] : 1,19 [1,02-1,40] ; p=0,03). Au contraire, l'association parmi les participantes retraitées n'était pas significative (p=1,29 [0,89-1,86], p=0,18).

Ces analyses (hors ajustement sur le statut ménopausique) ne donnaient pas d'associations significatives chez les hommes.

Compte tenu de nos hypothèses générales, nous avons également examiné si l'association entre le stress perçu et la PA élevée observée chez les femmes variait d'amplitude en fonction de la PCS. De fait, une interaction significative entre stress perçu et PCS a été retrouvée chez les femmes (p=0,02), suggérant que l'association entre stress et PA élevée puisse être différente selon la PCS. Dans un modèle multi-ajusté stratifié par PCS, cette association était positive et significative uniquement chez les femmes de basse et moyenne PCS (Tableau 4 et Figure 7). Lorsque la catégorie moyenne était scindée en deux, les ORs parmi les professions intermédiaires (N=515) et les employées (N=2 192) étaient respectivement 0,74 [0,39-1,09] (p=0,36) et 1,43 [1,14-1,79] (p=0,002).

Tableau 4. Associations pour chaque PCS entre stress perçu à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi dans des modèles multivariés chez les femmes.

Professions et catégories socioprofessionnelles	OR [95% IC]	p
Elevée	0,90 [0,64-1,27]	0,56
Moyenne	1,35 [1,09-1,67]	0,01
Basse	2,02 [1,07-3,82]	0,03
Chômeurs	1,27 [0,83-1,94]	0,26
Sans activité rémunérée	1,03 [0,69-1,52]	0,9

Les odds-ratios (OR) sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile)

IC : intervalle de confiance

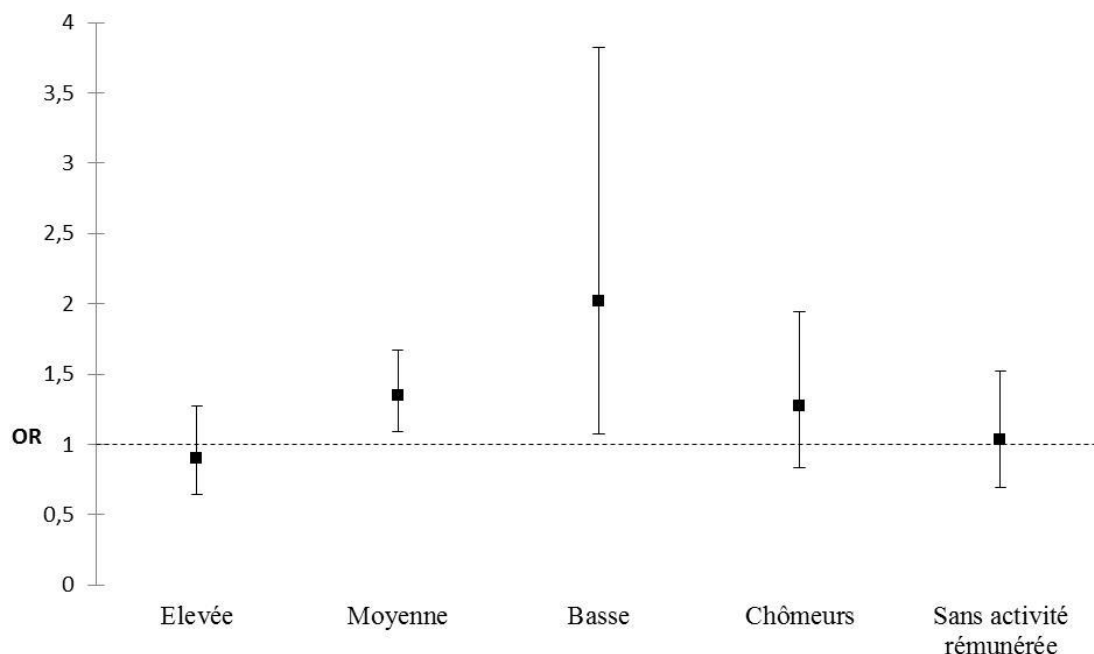


Figure 7. Associations multivariées pour chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) entre stress perçu à l'inclusion et pression artérielle élevée au cours du suivi chez les femmes

Les odds-ratios (OR) ont été ajustés sur toutes les variables du modèle 4 et sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile)

Nous avons également examiné si l'association entre stress et PA élevée augmentait de façon graduelle entre les femmes de PCS élevée et celle de PCS basse. En incluant seulement les participants de PCS élevée, moyenne et basse, l'interaction était significative entre stress perçu et PCS prise comme une variable linéaire ($p=0,005$).

II.2.4. Discussion

II.2.4.1. Résumé des principaux résultats

Le principal but de cette étude était d'examiner l'effet modérateur potentiel de la PCS sur l'association prospective entre stress perçu et PA élevée. Après ajustement sur toutes les variables, le stress perçu actuel était associé avec une PA élevée future uniquement parmi les femmes. De plus, l'interaction entre stress et PCS était significative dans ce groupe. Dans des analyses stratifiées par PCS, le stress perçu était positivement associé avec une PA élevée incidente chez les femmes de PCS moyenne ou basse, avec des ORs suggérant une augmentation graduelle du risque.

II.2.4.2. Forces et limites

Hormis le caractère prospectif de cette étude, ses forces reposent sur une large taille d'échantillon permettant une stratification par sexe et par PCS ainsi que sur la variété des variables potentiellement confondantes prises en compte. A ce titre, une mesure de l'humeur dépressive était disponible et le rôle possible de ménopause a pu être pris en compte chez les femmes. De plus, le stress perçu a été mesuré avec une échelle validée [415].

Certaines limites doivent néanmoins être évoquées. En premier lieu, la PSS-4 ne permet pas de spécifier le type de stress rencontré. Par ailleurs, la PA n'a pas été recueillie lors de plusieurs consultations successives, ce qui ne permet pas de poser un diagnostic d'HTA. Toutefois, une PA élevée à une seule visite a été associée avec une mortalité CV parmi les individus venus au Centre IPC [458] ainsi que dans d'autres études [459,460].

Deuxièmement, aucune donnée rétrospective sur l'emploi ni certains facteurs de confusion potentiels, comme l'alimentation, la consommation en sel ou le support social n'étaient disponibles. Cela était également le cas pour l'ethnicité qui a été associée à la fois à la PCS [461] et au risque CV, en particulier à l'HTA, dans certains pays (par ex., aux Etats-Unis, l'incidence de l'HTA a été retrouvée plus élevée parmi les Afro-américains et les Hispaniques [462]) mais également à d'éventuelles sources de stress particulières comme la discrimination ou l'acculturation¹ [463]. En France, les données disponibles se limitent le plus souvent au pays de naissance des participants, et les études qui les ont utilisées ont rapporté par exemple des facteurs de risque cardio-métabolique, dont des prévalences d'HTA ou de diabète, plus importants chez les personnes nées en Afrique et en Afrique du Nord [464, 465]. De plus, la santé mentale n'était pas complètement explorée et la QD2A ne permet pas de poser un diagnostic de dépression clinique. En ce qui concerne les variables prises en compte, leur mesure pourrait avoir été inadéquate et entraîner un risque de la confusion résiduelle. Une hypothèse de médiation aurait également pu être sous-estimée en cas de modifications de ces variables au cours du suivi puisque les variables étaient mesurées à l'inclusion. Cependant, l'association entre stress perçu et PA élevée n'était pas modifiée dans l'analyse de sensibilité où les variables étaient mesurées à la deuxième visite.

Troisièmement la base de données du Centre IPC n'est pas représentative de la population générale en France, ce qui limite potentiellement la généralisation de nos résultats.

1 L'acculturation correspond aux changements opérés par les individus au contact d'un nouveau groupe culturel.

En effet, le recrutement de l'étude était limité à la région parisienne et deux tiers des individus étaient de sexe masculin. Les participants étaient également, en comparaison de la population francilienne du même âge, moins nombreux à avoir une PCS moyenne. Enfin, tous les participants avaient bénéficié deux fois d'un examen médical préventif et, de ce fait, montraient probablement un intérêt accru pour leur santé par rapport à la population générale et à ceux venus une seule fois dans un centre IPC. En moyenne, par exemple, leur IMC était plus souvent normal et ils fumaient moins. De plus, les individus exclus de cette étude avaient des scores de stress et de dépression plus importants et des facteurs de risque CV majorés. Ce profil peut notamment s'expliquer par l'exclusion des participants avec une PA élevée, la prise d'un médicament psychotrope ainsi que ceux avec des données incomplètes. En effet, la présence de données manquantes a déjà été associée dans d'autres études de cohorte avec des symptômes dépressifs plus élevés (466). Ces biais de sélection pourraient avoir eu un effet sur les résultats obtenus, par exemple en diminuant les ORs entre stress et PA élevée. Cependant, puisque cette étude avait pour but la recherche de relations entre variables (mesure d'association), cette limite était moins problématique [467] que dans des études principalement descriptives (mesure de prévalence ou d'incidence), notamment en ce qui concerne les interactions entre stress et sexe ou entre stress et PCS.

II.2.4.3. Hypothèses explicatives

Un certain nombre d'hypothèses pourraient expliquer la différence, pour chaque sexe, de l'association entre stress perçu et incidence de PA élevée. En premier lieu, les hommes et les femmes ne sont pas exposés aux mêmes stressseurs [454]. Ainsi, le stress perçu mesuré chez les femmes pourrait correspondre à des stressseurs qui sont davantage associés à une PA élevée. De même, elles pourraient être confrontées à des stress plus chroniques, engendrant des effets biologiques délétères à plus long terme [468].

Deuxièmement, les femmes pourraient rapporter leur état émotionnel, et donc leur stress perçu, de façon plus précise que les hommes. Non seulement elles possèdent une meilleure capacité à reconnaître leur état émotionnel [469], mais de plus, elles ont une plus forte tendance à le révéler une fois reconnu [470]. Une meilleure précision dans l'estimation de leur stress pourrait minimiser des biais de mesure et révéler des associations.

Une autre hypothèse repose sur la différence entre les sexes en ce qui concerne les stratégies de régulation des émotions. En particulier, les femmes semblent présenter des niveaux plus élevés de rumination mentale, définie comme une attention excessive sur les émotions négatives ainsi que sur les causes et les conséquences de celles-ci et conduisant à

ressasser les événements stressants [455]. La rumination a été associée avec une perturbation plus prolongée de la PA après un stress aigu [471] et à une réactivité plus importante de celle-ci à des tâches de stress mental répétées [472]. De ce fait, une plus forte tendance à la rumination chez les femmes pourrait expliquer pourquoi le stress perçu est associé à une PA plus élevée au cours du suivi. En outre, les femmes pourraient faire face au stress avec des comportements qui n'ont pas pu être pris en compte dans notre analyse. Par exemple, chez les femmes en particulier, le stress perçu a été associé avec une augmentation de la consommation de nourriture grasse ou sucrée [473] et pourrait limiter les capacités à suivre des recommandations bénéfiques pour la santé comme pratiquer une activité physique ou limiter le grignotage [474].

Finalement, à un niveau cérébral, l'impact transitoire d'un stress aigu sur la PA dépend de l'interaction entre des régions préfrontales inhibitrices et des régions limbiques excitatrices [475]. Les hommes semblent répondre à un stress aigu avec une balance cortico-limbique plus favorable que les femmes, ce qui pourrait entraîner des effets du stress à long terme sur la PA moins importants [476,477].

En ce qui concerne les différences d'association entre stress perçu et PA élevée selon la PCS parmi les femmes, les résultats sont proches de ceux observés dans notre étude [405] transversale précédente ainsi que dans les recherches [397,398] portant sur le stress au travail déjà évoquées dans l'introduction de cette étude. Les individus pourraient ne pas être exposés au même type de stress en fonction de leur PCS, par exemple au *job strain* (voir section I.2.3.5) qui est à la fois associé à une PA élevée [211,212] mais également plus important dans les PCS les plus basses [365]. Hormis le stress au travail, le stress perçu pourrait également être le reflet de nuisances professionnelles qui sont spécifiques à certaines PCS (par ex. nuisances sonores ou chimiques) et qui sont associées à un risque d'HTA [478,479]. Enfin, les individus de PSE plus favorisée pourraient être sujets à des stress moins chroniques et donc aux conséquences sur la santé plus limitées.

Une autre explication réside à nouveau dans les stratégies mises en place pour faire face au stress et qui pourraient se différencier selon la PCS. Ainsi les participants de PCS basse auraient moins de facilité à pratiquer des stratégies bénéfiques pour la santé (par ex. activité physique) et au contraire plus tendance à user de stratégies délétères (par ex. tabagisme) [360,361]. Toutefois, un ajustement a été effectué sur certains de ces comportements de santé.

Enfin, une PSE plus bas pourrait être associée avec une probabilité plus faible d'être diagnostiqué pour l'HTA ou de prendre un traitement antihypertenseur une fois le diagnostic posé [480], même dans des pays avec un accès égal aux soins [481-483].

Les mécanismes proposés ci-dessus ne sont toutefois pas suffisants pour expliquer que l'effet différentiel du stress par PCS ne soit observé que chez les femmes. Une raison purement statistique, à cause d'une puissance insuffisante chez les hommes, est peu probable puisque chaque PCS où l'association est significative est composée de plus d'hommes que de femmes. Mais des hypothèses peuvent être formulées à partir des modèles de stress au travail. En effet, d'après certaines recherches sur le modèle de Karasek, les différences entre demandes et latitude décisionnelle selon les PCS pourraient être plus grandes chez les femmes que chez les hommes [484]. La même constatation a été réalisée avec le modèle de Siegrist [485] et l'étude de Gilbert-Ouimet et coll. mentionnée dans l'introduction a montré que le déséquilibre entre efforts et récompenses était associé à une PA élevée incidente uniquement chez les femmes [457]. Hormis le stress au travail, les femmes sont également davantage exposées à des stressors non professionnels, comme les tâches ménagères ou le soin des enfants et des proches malades [486]. Ces deux sources de stress pourraient se cumuler de façon plus importante ou plus fréquente chez les femmes de PCS moins favorisées et expliquer un effet plus délétère du stress perçu chez celles-ci.

De plus, les stratégies d'ajustement au stress présentent non seulement des différences selon le sexe, comme on l'a évoqué précédemment, mais ce contraste semble moins marqué pour les individus de PCS élevée [487,488]. Si les femmes de PCS moins favorisées ont tendance à adopter des stratégies moins adaptées (par ex. rumination), cela pourrait expliquer que l'effet du stress perçu soit particulièrement délétère dans cette population. Cette hypothèse pourrait également contribuer à expliquer les résultats obtenus par Hagger-Johnson et coll. [391] (voir section I.4.1) où le névrotisme (un trait de personnalité associé avec une faible régulation émotionnelle, voir section I.2.2) était associé avec une mortalité CV accrue seulement chez les femmes de PSE peu favorisée.

II.2.4.4. Conclusion

Cette étude est à notre connaissance la plus large à avoir étudié le lien entre stress perçu et PA élevée de façon prospective. Il s'agit également de la première qui a montré que le sexe et la PCS étaient des facteurs modérateurs dans cette relation. Ces résultats pourraient expliquer en partie pourquoi certaines études précédentes n'avaient pas retrouvé de lien entre stress et PA. D'un point de vue épidémiologique, les futures recherches devraient donc

considérer le sexe et la PCS comme des potentielles variables d'interaction dans l'association entre facteurs psychologiques et PA élevée. D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent que le stress perçu pourrait être un facteur de risque d'HTA pour des populations spécifiques, notamment les femmes de PCS moins favorisées.

II.3. Etude n° 2 : Stress et diabète

Ce travail a fait l'objet d'une publication [489] (voir Annexe E) en premier auteur dans *Diabetes & Metabolism* en 2016 (IF de l'année 2015 = 4,7).

II.3.1. Introduction

Comme on l'a déjà évoqué précédemment (voir chapitre I.4), une littérature croissante s'est penchée sur l'effet synergique de variables psychologiques et de la PSE sur la survenue de maladies CV. Ces résultats récents encouragent à rechercher également des potentiels médiateurs dans ces relations et, dans la continuité de l'étude n° 1 précédente qui portait sur l'association entre stress perçu et PA élevée, il est question dans cette deuxième étude du diabète.

Comme pour l'HTA, l'implication de facteurs psychologiques sur la survenue d'un diabète est une hypothèse ancienne, mentionnée dès le XVII^{ème} siècle par le médecin anglais Thomas Willis [490]. Au XX^{ème}, le psychiatre américain Menninger [491] décrit même une personnalité diabétique et la croyance que le stress peut être responsable de la pathologie est encore fortement répandue [146]. Une telle conviction peut potentiellement interagir avec l'adhérence au traitement, qui est au cœur de la prise en charge de la maladie [492]. Ainsi, des patients peuvent être moins enclins à suivre leur prescription de médicament antidiabétique ou les mesures hygiéno-diététiques adéquates s'ils pensent que le contrôle de leur glycémie dépend principalement de leur niveau de stress [493]. Cependant, les études épidémiologiques sur ce sujet sont rares et les résultats obtenus hétérogènes [121,214,310] (voir aussi section I.2.3). Une des causes possibles pour expliquer la non concordance de ces observations est la non prise en compte de facteurs d'interaction, en particulier la PSE et le sexe.

Pour rappel, la présence d'événements de vie majeurs professionnels ou dans l'enfance a pu être associée de façon plus importante au risque de diabète parmi les participants dont le niveau d'éducation était plus faible [402]. De même, dans la méta-analyse de Nyberg et coll. [207] sur le *job strain* et le risque de diabète, une stratification par PSE semblait montrer un effet plus marqué pour la catégorie la plus basse. Enfin, deux études [400,401] ont rapporté que l'association entre dépression majeure ou symptômes dépressifs et risque de diabète était plus importante parmi les individus de PSE peu favorisée. Cependant, l'hypothèse que l'association entre stress perçu et diabète puisse dépendre de la PSE n'a jamais été testée.

Ainsi, le but de la présente étude est d'examiner l'association longitudinale entre stress perçu et risque incident de diabète en explorant un potentiel effet modérateur de la PCS.

En ce qui concerne une éventuelle interaction entre un facteur psychologique et le sexe, les études portant sur le stress professionnel ou le stress perçu indiquaient parfois une vulnérabilité plus importante chez les hommes [152,185,186,494] ou au contraire chez les femmes [154,215,216]. Cependant, la méta-analyse de Nyberg et coll. [207] ne montrait pas d'effet différentiel en fonction du sexe. Toutefois, compte-tenu de nos résultats obtenus précédemment sur la PA élevée, un possible effet modérateur du sexe a également été recherché.

II.3.2. Matériels et méthodes

II.3.2.1. Population d'étude

La population de la présente étude était composée de tous les participants avec un emploi ou à la recherche d'un emploi et qui étaient venus au moins deux fois dans un centre IPC entre octobre 1998 et décembre 2011, avec un délai minimum de 1 an entre les visites. La date de début correspond aux premières mesures disponibles de HDL cholestérol, une variable d'ajustement qui semblait nécessaire dans cette analyse. Les autres critères appliqués étaient un âge ≥ 18 ans à la première visite, l'absence de données manquantes pour les variables sélectionnées et la non-présence d'un diabète à la première visite. Comme dans l'étude n° 1, les individus sous traitement psychotrope n'étaient pas inclus dans l'analyse principale pour minimiser des biais potentiels.

II.3.2.2. Variables utilisées

Pour rappel, le stress perçu a été mesuré avec l'échelle de Cohen à 4 items [412]. Dans le but d'obtenir des ORs cliniquement pertinents, l'échelle de la variable a été modifiée à nouveau en utilisant l'intervalle interquartile (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile) comme unité.

Comme indiqué dans la section II.1.2.3, la présence d'un diabète a été définie par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) ou la prise d'un traitement antidiabétique. Les autres variables utilisées étaient l'âge, le sexe, un antécédent familial de diabète, la PCS, le délai entre les visites, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique

régulière, le rapport triglycérides/HDL cholestérol, l'IMC, la PA élevée et l'état de santé perçu.

Pour des raisons de parcimonie dans les modèles statistiques, si l'association entre une variable d'intérêt potentiel et le statut diabétique n'était pas significatif (avec un $p > 0,20$), cette variable n'était pas utilisée dans les modèles. De ce fait la dépression et le statut familial n'étaient pas inclus. Pour les mêmes raisons de parcimonie, l'hypercholestérolémie et la fréquence cardiaque ont été seulement prises en compte dans des analyses de sensibilité. De ce fait, le nombre maximum de variables dans une analyse principale était de 18, ce qui respectait une proportion de 5 événements au moins par variable [444] dans le modèle basé sur le moins de sujets (90 diabétiques parmi les chômeurs).

Les variables étaient considérées comme continues lorsque les données étaient disponibles, hormis pour la PA, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'IMC. En ce qui concerne les trois premières, cela permettait de constituer une variable composite avec la prise d'un traitement correspondant et de limiter le nombre de variables dans le modèle. Dans le cas de l'IMC, comme des études semblent suggérer que la relation avec le diabète n'est pas linéaire et qu'il existe des catégories couramment employées, il a été décidé de la considérer comme une variable catégorielle. Compte tenu de l'effectif très réduit ($N=2$) des participants diabétiques dans la catégorie des personnes en sous-poids ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), les deux premières classes ont été regroupées.

II.3.2.3. Analyses statistiques

Conformément au but de l'étude (c'est-à-dire analyser les variations de l'effet du stress sur le diabète en fonction de la PCS), la variable dépendante était la présence d'un diabète au cours du suivi (à la seconde visite) et les variables indépendantes étaient mesurées à l'inclusion (à la première visite), excepté pour le délai.

L'association entre stress perçu et diabète était examinée par régression logistique binaire dans des modèles univariés et multivariés. Etant donné notre hypothèse principale (c'est-à-dire que l'association entre stress et diabète varie selon la PCS), l'effet principal du stress perçu était testé en premier lieu puis les analyses étaient également stratifiées à priori sur la PCS avant de tester l'interaction entre stress et PCS. L'interaction entre stress et sexe était également examinée dans la population entière et dans chaque PCS.

Pour les analyses multivariées, quatre modèles ont été créés. Outre le stress perçu, le modèle 1 incluait les facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, antécédents familiaux de diabète), la PCS et le délai entre les visites. Le modèle 2 incluait des variables du modèle 1

ainsi que des facteurs de risque comportementaux (statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique). Le modèle 3 était ajusté sur les variables des deux premiers modèles ainsi que sur les facteurs de risque biomédicaux (rapport triglycérides/HDL cholestérol, IMC et PA élevée). Enfin, le modèle 4 comportait en plus l'état de santé perçu.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient également effectuées. Dans la première, le modèle 4 était ajusté également sur la fréquence cardiaque ou l'hypercholestérolémie. Dans une deuxième analyse, les participants qui avaient déclaré la prise d'un traitement psychotrope étaient inclus. Dans une troisième, les participants dont la PCS avait changé entre les deux visites étaient exclus. Quatrièmement, une analyse était effectuée où le diabète était défini uniquement par la prise d'un traitement antidiabétique (les participants avec une glycémie ≥ 7 mmol/L mais ne prenant pas de traitement étaient exclus). Enfin, les participants retraités étaient inclus et l'association entre stress perçu et diabète était examinée dans le modèle 4, au sein d'une catégorie qui les regroupait.

II.3.3. Résultats

II.3.3.1. Analyses descriptives en fonction de la présence d'un diabète

La sélection de la population est décrite dans la Figure 8. La population finale de cette étude était composée de 22 567 participants (16 193 hommes et 6 374 femmes) avec un âge moyen (\pm ET) de $44,5 \pm 9,8$ ans. L'Annexe F présente la comparaison des caractéristiques des individus inclus et exclus. Les participants exclus avaient des niveaux de stress et de variables liées au risque cardio-métabolique plus élevés ainsi qu'un état de santé perçu plus faible. Le pourcentage de femmes était également plus important dans cette population. La moyenne du score de PSS était de $4,0 \pm 3,0$ avec une différence de 5 points entre le 25ème et le 75ème percentile.

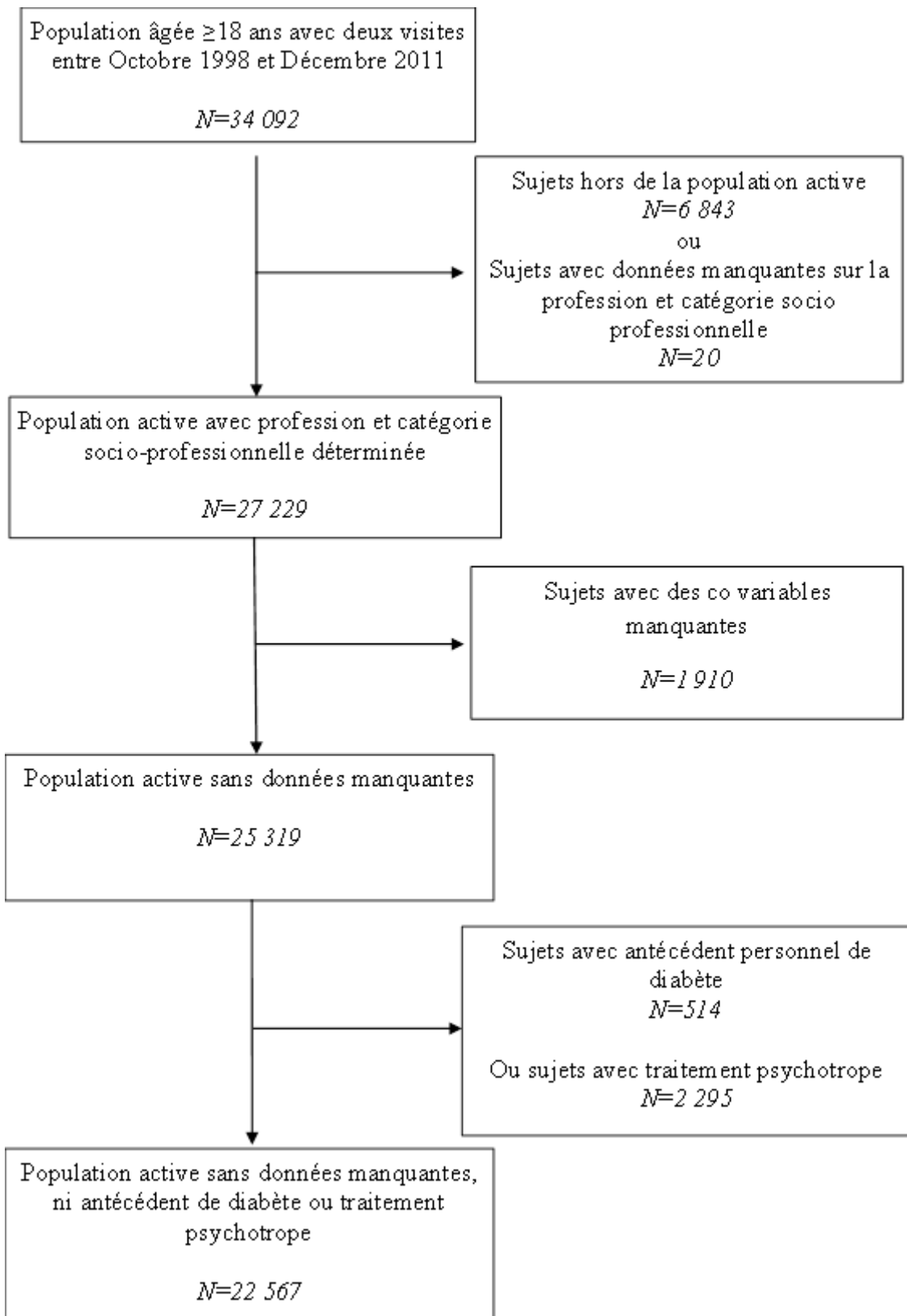


Figure 8. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 2

Après un délai moyen de $5,3 \pm 2,1$ ans, 527 participants (2,3%) avaient un diabète incident, dont 191 sous traitement antidiabétique (glycémie moyenne : $120,2 \pm 32,9$ mg/dL) et 336 sans traitement antidiabétique (glycémie moyenne : $151,6 \pm 44,6$ mg/dL). Le Tableau 5 compare les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion selon la présence d'un diabète à la deuxième visite. Le délai entre les visites était significativement plus long chez les participants avec diabète ($5,8 \pm 1,9$ ans) par rapport aux non-diabétiques ($5,3 \pm 2,1$ ans) ($p < 0,001$).

Tableau 5. Caractéristiques des participants de l'étude (N=22 567) selon la présence d'un diabète à la deuxième visite.

	Participants sans diabète à la 2ème visite (N=22 040)	Participants avec diabète à la 2ème visite (N=527)	p*
VARIABLES QUANTITATIVES	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Stress perçu (PSS-4)	4,0 (3,0)	4,2 (3,0)	0,09
Age (années)	44,3 (9,8)	49,6 (8,0)	<0,001
Glycémie (mg/dL)	94,2 (8,9)	106,9 (10,6)	<0,001
HDL cholestérol (mg/dL)	60,0 (16,1)	54,3 (14,8)	<0,001
Triglycérides (mg/dL)	95,5 (56,5)	131,5 (81,5)	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	7,5 (1,7)	7,2 (1,9)	<0,001
VARIABLES QUALITATIVES	N (%)	N (%)	
Sexe			<0,001
Hommes	15 760 (71,5)	433 (82,2)	
Femmes	6 280 (28,5)	94 (17,8)	
Antécédents familiaux de diabète			<0,001
Non	17 902 (81,2)	365 (69,3)	
Oui	4 138 (18,8)	162 (30,7)	
PCS			<0,001
Elevée	8 261 (37,5)	147 (27,9)	
Moyenne	6 120 (27,8)	149 (28,3)	

Basse	2 750 (12,5)	141 (26,8)	
Chômeurs	4 909 (22,3)	90 (17,1)	
Statut tabagique			<0,001
Non-fumeurs	12 041 (54,6)	255 (48,4)	
Anciens fumeurs	4 626 (21,0)	135 (25,6)	
1-10 cigarettes/jour	2 891 (13,1)	55 (10,4)	
11-20 cigarettes/jour	1 936 (8,8)	55 (10,4)	
>20 cigarettes/jour	546 (2,5)	27 (5,1)	
Consommation d'alcool			0,01
Non buveurs ^a	13 895 (63,0)	303 (57,5)	
Buveurs légers ^b	4 476 (20,3)	126 (23,9)	
Buveurs modérés ^c	2 502 (11,4)	58 (11,0)	
Gros buveurs ^d	1 167 (5,3)	40 (7,6)	
Activité physique régulière			0,18
<1 heure de marche/jour	12 069 (54,8)	304 (57,7)	
≥1 heure de marche/jour	9 971 (45,2)	223 (42,3)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)			<0,001
<25	12 604 (57,2)	129 (24,5)	
25-29,9	7 730 (35,1)	241 (45,7)	
≥30	1 706 (7,7)	157 (29,8)	
Pression artérielle élevée			<0,001
Non	16 493 (74,8)	241 (45,7)	
Oui	5 547 (25,2)	286 (54,3)	

* χ^2 ou test T selon les variables.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

ET : écart-type ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles.

II.3.3.2. Associations entre stress perçu et diabète incident

Le Tableau 6 présente les associations du stress perçu avec un diabète incident dans la population globale et pour chaque PCS. Dans la population entière, le stress perçu ne semblait pas associé au diabète, quel que soit le modèle considéré. Au contraire, la majorité des variables considérées à l'inclusion, dont la PCS, étaient associées à un diabète au cours du suivi (voir Tableau 7). Cependant, dans les modèles stratifiés par PCS, le stress perçu était associé au diabète pour les participants de PCS basse. Pour les participants de PCS élevée, l'association était négative tandis qu'aucune association n'était retrouvée parmi les autres PCS. Cela était également le cas si la PCS moyenne était découpée en deux classes, avec des ORs respectifs de 0,52 [0,25-1,09] ($p=0,08$) pour les professions intermédiaires ($N=1\ 785$) et 1,22 [0,86-1,73] ($p=0,26$) pour les employés ($N=4\ 484$). L'interaction entre stress et PCS était significative dans tous les modèles ($p\leq 0,01$). Au contraire, l'interaction entre stress et sexe n'était jamais significative dans la population entière ou stratifiée par PCS.

Tableau 6. Associations multivariées (OR [95% IC]) entre stress perçu à l'inclusion et diabète au cours du suivi dans la population totale et stratifié par PCS.

	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Population totale (N=22 567)	1,10 [0,94-1,28]	1,07 [0,92-1,25]	1,05 [0,90-1,23]	1,01 [0,85-1,18]
Analyses stratifiées par PCS				
Elevée (N=8 408)	0,66 [0,46-0,94]*	0,62 [0,43-0,89]**	0,62 [0,43-0,89]*	0,60 [0,41-0,88]**
Moyenne (N=6 269)	1,14 [0,86-1,52]	1,13 [0,85-1,50]	1,14 [0,85-1,52]	1,07 [0,79-1,46]
Basse (N=2 891)	1,45 [1,09-1,95]*	1,46 [1,09-1,96]*	1,40 [1,04-1,90]*	1,39 [1,02-1,90]*
Chômeurs (N=4 999)	1,13 [0,81-1,57]	1,01 [0,72-1,43]	0,99 [0,70-1,41]	0,92 [0,65-1,33]

* p<0,05

**p<0,01

Les odds-ratios (OR) et intervalles de confiance à 95% (95% IC) sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile)

Modèle 1 : Facteurs de risque non-modifiables (âge + sexe + antécédents familiaux de diabète) + professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) + délai entre les visites

Modèle 2 : Modèle 1 + facteurs de risque comportementaux (statut tabagique + consommation d'alcool + activité physique régulière)

Modèle 3 : Modèle 2 + facteurs de risque biomédicaux (indice de masse corporelle + pression artérielle élevée + rapport triglycérides/HDL cholestérol)

Modèle 4 : Modèle 3 + état de santé perçu

Tableau 7. Association entre chaque variable et le risque de diabète dans le modèle ajusté sur toutes les variables (modèle 4).

	OR (95% IC)	p
VARIABLES QUANTITATIVES		
Stress perçu (PSS-4)	1,01 [0,86-1,19]	0,93
Age (années)	1,06 [1,04-1,07]	<0,001
Délai entre les visites (années)	1,22 [1,15-1,29]	<0,001
HDL cholestérol (mg/dL)	0,99 [0,98-1,00]	0,004
Triglycérides (mg/dL)	1,00 [1,00-1,00]	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	0,95 [0,90-1,01]	0,09
VARIABLES QUALITATIVES		
Sexe		0,01
Hommes	Réf.	
Femmes	0,72 [0,55-0,93]	
Antécédents familiaux de diabète		<0,001
Non	Réf.	
Oui	1,92 [1,58-2,33]	
PCS		<0,001
Elevée	Réf.	
Moyenne	1,73 [1,35-2,21]	
Basse	2,57 [1,99-3,33]	
Chômeurs	1,69 [1,23-2,32]	
Statut tabagique		0,046
Non-fumeurs	Réf.	
Anciens fumeurs	1,00 [0,80-1,26]	
1-10 cigarettes/jour	1,02 [0,75-1,38]	
11-20 cigarettes/jour	1,31 [0,95-1,79]	
>20 cigarettes/jours	1,82 [1,18-2,80]	
Consommation d'alcool		0,99

Non buveurs ^a	Réf.	
Buveurs légers ^b	1,04 [0,82-1,31]	
Buveurs modérés ^c	1,00 [0,74-1,35]	
Gros buveurs ^d	0,99 [0,69-1,41]	
Activité physique régulière		0,32
<1 heure de marche/jour	Réf.	
≥1 heure de marche/jour	0,91 [0,76-1,09]	
Indice de masse corporelle (kg/m²)		<0,001
<25	Réf.	
25-29,9	1,90 [1,51-2,39]	
≥30	4,75 [3,66-6,17]	
Pression artérielle élevée		<0,001
Non	Réf.	
Oui	1,96 [1,63-2,36]	

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale*.

Les odds-ratios (OR) sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile) et pour une unité dans le cas des autres variables continues.

Dans une analyse post hoc, nous avons examiné dans ces catégories si le risque de diabète augmentait ou diminuait de façon graduelle selon le niveau de stress. Dans ce but, le stress perçu a été catégorisé en tertiles spécifiques à la PCS et un test de tendance linéaire a été effectué. Conformément à nos hypothèses, nous avons trouvé une relation linéaire dans les deux cas, avec une direction opposée (Figure 9). Nous avons également examiné si l'association entre stress et diabète augmentait de façon graduelle entre les participants de PCS élevée et ceux de PCS basse. En incluant seulement les participants de PCS élevée, moyenne et basse, l'interaction était significative entre stress perçu et PCS prise comme une variable linéaire ($p=0,002$) dans le modèle 4.

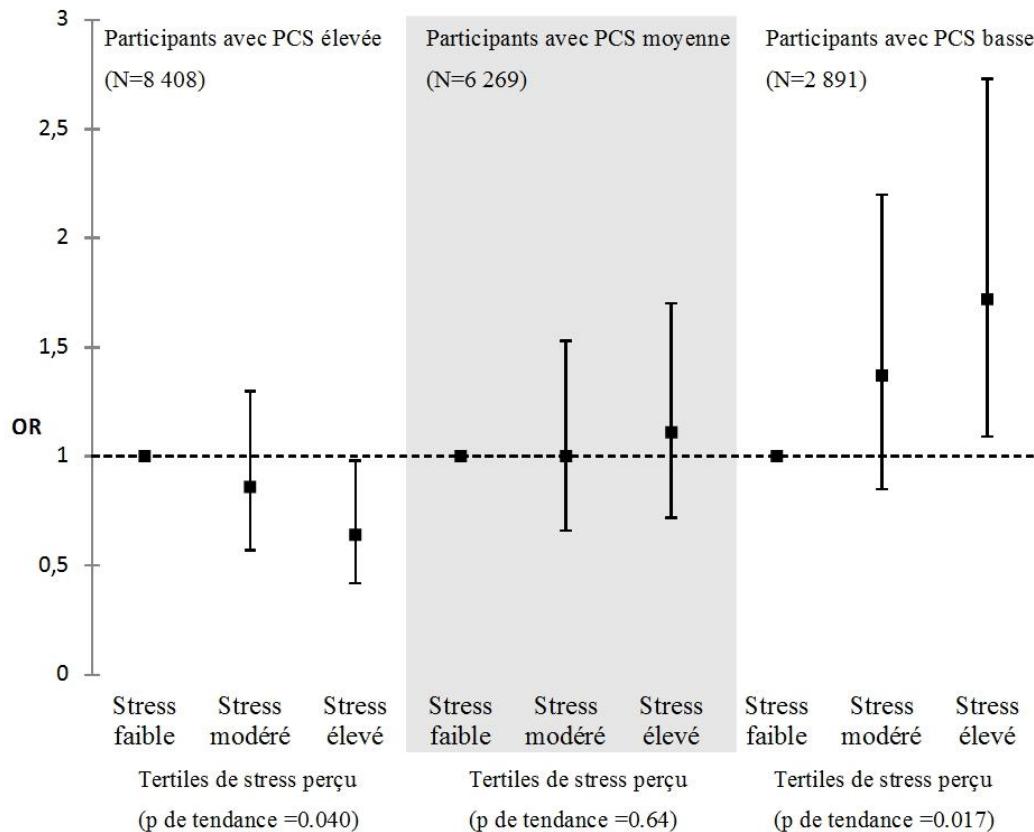


Figure 9. Associations multivariées pour chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) entre tertiles de stress perçu à l'inclusion et risque de diabète au cours du suivi

Les odds-ratios (OR) ont été ajustés sur toutes les variables du modèle 4 et sont donnés pour 5 points à l'échelle PSS-4 (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile).

II.3.3.3. Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées. Premièrement, si la fréquence cardiaque ou la présence d'une hypercholestérolémie étaient ajoutées au modèle 4, les résultats étaient sensiblement identiques avec une tendance ou une association positive parmi les individus de PCS basse (OR : 1,35 ; 95% IC : 0,98-1,86 ; p=0,06 et OR : 1,37 ; 95% IC : 1,01-1,87 ; p<0,05, respectivement) et une association négative parmi ceux de PCS élevée (OR : 0,61 ; 95% IC : 0,41-0,89 ; p=0,01 et OR : 0,60 ; 95% IC : 0,41-0,87 ; p=0,01, respectivement).

En second lieu, en incluant les participants sous traitements psychotropes à la première visite, les résultats obtenus dans le modèle 4 étaient à nouveau comparables avec une association positive parmi les individus de PCS basse (OR : 1,37 ; 95% IC : 1,01-1,85 ; p=0,04) et une association négative parmi ceux de PCS élevée (OR : 0,70 ; 95% IC : 0,50-0,99 ; p=0,04).

Troisièmement, si les participants dont la PCS avait changé entre la première et la seconde visite étaient exclus, les résultats du modèle 4 étaient également comparables : l'interaction entre stress perçu et PCS était significative ($p=0,001$) avec une tendance pour une association positive parmi les individus de PCS basse (OR : 1,62 ; 95% IC : 0,95-2,76 ; $p=0,08$) et une association négative parmi ceux de PCS élevée (OR : 0,46 ; 95% IC : 0,26-0,83 ; $p=0,01$).

Quatrièmement, si la présence d'un diabète à la deuxième visite était définie uniquement par la prise d'un traitement antidiabétique, une association positive similaire était retrouvée parmi les participants de PCS basse (OR : 1,69 ; 95% IC : 1,01-2,82 ; $p<0,05$). Parmi ceux de PCS élevée, l'association négative n'était plus significative (OR : 0,94 ; 95% IC : 0,51-1,71 ; $p=0,84$).

Enfin, si les participants à la retraite étaient inclus et regroupés dans une catégorie, aucune association n'était retrouvée (OR : 1,12 ; 95% IC : 0,75-1,66 ; $p=0,58$).

II.3.4. Discussion

II.3.4.1. Résumé des principaux résultats

Le but de cette étude était d'explorer le rôle de la PCS comme facteur modérateur de l'association entre stress perçu et diabète incident. Tandis qu'une telle association semblait ne pas exister dans la population entière, l'interaction entre stress perçu et PCS était significative. Dans des analyses stratifiées par PCS, conformément à nos hypothèses a priori, le stress perçu était positivement lié à un diabète incident pour les participants de PCS basse alors que l'association était négative parmi les participants de PCS élevée. Les ajustements successifs sur toutes les covariables considérées ne changeaient pas ces associations, ce qui suppose que ni les variables socio-démographiques, ni les facteurs de risque comportementaux ou biomédicaux n'avaient de rôle confondant ou médiateur important. Des analyses post hoc allaient dans le sens d'une relation graduelle selon le niveau de stress perçu dans les deux cas. Cependant, des analyses de sensibilité montraient que l'association attendue et positive retrouvée parmi les participants de PCS basse était plus robuste que celle non attendue et négative parmi ceux de PCS élevée.

II.3.4.2. Forces et limites

Outre le caractère prospectif de cette étude, ses forces résident dans la relative importance de la taille d'échantillon permettant une stratification par PCS ainsi que la grande variété des variables confondantes potentielles considérées. De plus, les associations de ces dernières avec le diabète incident étaient en accord avec la littérature [495], ce qui renforce la validité externe de ces résultats. Enfin, le stress perçu a été mesuré avec une échelle reconnue et validée [415].

Certaines limites doivent toutefois être reconnues. Premièrement, la mesure du stress perçu ne permettait pas de faire la distinction entre stress aigu et stress chronique. Toutefois, des études précédentes ont montré des associations longitudinales entre stress perçu recueilli une seule fois et diabète [154,181,185,186], ce qui suggère que cette mesure ponctuelle capture en partie une exposition durable. De plus, la PSS-4 ne fournit pas d'information sur la nature des stressors rencontrés.

En second lieu, les antécédents de diabète n'étant pas systématiquement recueillis, la présence d'un diabète à l'inclusion ne pouvait être identifiée que par une glycémie à jeun anormale ou la présence d'un traitement antidiabétique. Il n'était donc pas possible d'exclure les participants avec un antécédent personnel de diabète à l'inclusion mais qui auraient normalisé leur glycémie par des mesures hygiéno-diététiques seules. Ces sujets pourraient avoir été à plus grand risque de glycémie ≥ 7 mmol/L ou de prise d'un antidiabétique au cours du suivi. De plus, ils pourraient, à cause de leur pathologie, présenter un niveau de stress accru. Cependant, les analyses ont été ajustées sur l'état de santé perçu (modèle 4), un simple mais puissant indicateur de santé globale qui diminue le risque de causalité inverse, c'est-à-dire le risque que les résultats obtenus soient uniquement dus à un niveau de stress perçu plus important chez des participants déjà malades.

Troisièmement, aucune donnée rétrospective sur l'emploi n'était disponible et certains facteurs de confusion potentiels, tels que l'alimentation ou l'ethnicité, n'étaient pas mesurés. En effet, comme on l'a déjà évoqué, en utilisant le pays de naissance des participants comme proxy de l'origine ethnique, des recherches ont retrouvé, en France, que les individus nés en Afrique et Afrique du Nord avaient davantage de facteurs de risque cardio-métabolique, dont une prévalence de diabète plus élevée (voir section II.2.4.2).

Quatrièmement, comme cela a également été déjà mentionné pour la précédente étude, les participants venus au centre IPC ne sont pas représentatifs de la population générale en France, ce qui limite potentiellement la généralisation de nos résultats. De plus, les individus ont été sélectionnés sur l'absence, à l'inclusion, d'un diabète, de la prise d'un

traitement psychotrope ou d'une donnée manquante et présentaient donc moins de facteurs de risque cardio-métabolique et des niveaux de stress perçu plus bas. Bien qu'il ne soit pas possible de l'affirmer, il est possible que les associations retrouvées aient donc été sous-estimées. Enfin, les sujets inclus appartenaient uniquement à la population active. Cependant, à nouveau, puisque cette étude reposait sur l'examen de relations entre variables, cette limite était moins problématique que dans des études principalement descriptives [467]. Toutefois, tous les participants étaient à la recherche d'un examen médical préventif et montraient donc probablement un intérêt accru pour leur santé. Ce dernier point pourrait avoir réduit les différences dans les comportements de santé selon les PCS et expliquer partiellement pourquoi l'ajustement sur ces comportements ne changeaient pas nos résultats.

II.3.4.3. Hypothèses explicatives

Puisque l'association négative entre stress perçu et diabète chez les individus de PCS élevée n'était ni attendue ni robuste dans les analyses de sensibilité, les hypothèses développées ci-dessous porteront essentiellement sur l'association robuste et positive chez les participants de PCS basse. Cependant, il est à noter que d'autres études récentes entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique ont retrouvé une association négative chez des individus de PSE favorisée. En particulier, Hagger-Johnson et coll. [391] ont retrouvé que le névrosisme chez les femmes de PSE plus élevée était lié à une mortalité CV moindre. De même, l'étude [405] transversale de notre groupe sur stress et PA élevée indiquait un risque diminué chez les individus les plus stressés de PCS favorisée. Toutefois, dans l'étude présente, l'association entre stress et diabète incident disparaissait lorsque la présence de celui-ci était définie exclusivement sur la base de la prise d'un médicament antidiabétique, ce qui apparaît comme une mesure plus spécifique de l'événement considéré puisqu'elle est basée sur le diagnostic d'un médecin. Au contraire, l'association positive parmi les individus de basse PCS restait significative dans les analyses de sensibilité, avec même un OR potentiellement plus grand (1,69 contre 1,39).

Plusieurs mécanismes peuvent être envisagés pour comprendre la raison pour laquelle le stress perçu semble positivement associé au diabète seulement chez les individus de basse PCS. En premier lieu, le stress perçu pourrait, au moins partiellement, être lié à un stress professionnel qui est associé directement à la PCS. Ainsi, les individus qui n'appartiennent pas à la même PCS sont exposés de façon différente au stress professionnel et notamment au *job strain*. Celui-ci apparaît associé à une PCS basse [365] mais également au risque de diabète [207,215-217]. De plus, la méta-analyse de Nyberg et coll. [207] suggère que son

effet sur le diabète est majoré pour les participants avec une PSE plus basse. Au-delà du *job strain*, le stress perçu pourrait également témoigner d'une exposition à des stressors professionnels spécifiques de certaines PCS (par ex. nuisances sonores, pollution de l'air ou produits chimiques) et qui sont associés eux-mêmes au risque de diabète [496-498].

Deuxièmement, les participants avec une PCS basse pourraient faire face au stress avec moins de comportements de santé adaptés (par ex. activité physique) et davantage de comportements délétères (par ex. consommation d'alcool élevée) [360,361]. Cependant, l'association entre stress et diabète restait de même magnitude entre les modèles 1 et 2 (ainsi que 3 et 4) alors que ce dernier était ajusté sur les facteurs de risque comportementaux. De ce fait, une hypothèse de médiation par les facteurs considérés semble peu probable. Une telle hypothèse ne peut être pas être formellement écartée en ce qui concerne d'autres facteurs non mesurés dans cette étude comme par exemple une mauvaise alimentation, qui a pu être associée à la fois au stress perçu (par ex. une attirance pour la nourriture riche en matières grasses et en sucre) [499] et à une PCS basse [500,501]. Cependant, on peut supposer que si certains comportements non mesurés, ou grossièrement comme l'activité physique, étaient médiateurs de l'association examinée dans la présente étude, au moins une partie de cet effet aurait également été capturée lors de l'ajustement soit sur d'autres comportements de santé (par ex. tabagisme), soit sur d'autres composants du syndrome métabolique tels que l'obésité et l'HTA.

Concernant d'autres mécanismes qui pourraient expliquer les résultats obtenus, les individus avec une PCS plus basse sont davantage isolés socialement [502], ce qui a été associé à un risque cardio-métabolique majoré (voir section I.3.3.2). En outre, ils sont davantage exposés à des sources de stress multiples, qu'elles soient professionnelles, familiales ou environnementales [503,504]. De plus, certaines voies biologiques non explorées pourraient être particulièrement pertinentes parmi les populations les moins favorisées. Par exemple, le cortisol est une hormone clé de la réponse au stress, qui augmente la production de glucose par le foie et rend les cellules résistantes à l'action de l'insuline. Les individus avec des positions sociales dominantes semblent présenter des niveaux diminués de cortisol [505]. De plus, des études ont montré que le rang social perçu, une mesure de la PSE qui est plus basse parmi les individus de PCS moins élevée, était associé avec des différences anatomiques dans des régions cérébrales impliquées dans la réponse au stress, dont le cortex cingulaire antérieur [506]. Le fonctionnement de cette région a été impliqué dans l'association entre facteurs psychologiques et résistance à l'insuline parmi des sujets sains [507]. De ce

fait, le rôle de la PSE comme un facteur d'interaction dans l'association entre stress perçu et diabète pourrait être expliqué par des modifications associées du fonctionnement cérébral.

II.3.4.4. Conclusion

Cette étude est la première à notre connaissance qui suggère que l'association entre stress perçu et survenue d'un diabète dépend de la PCS, de sorte qu'on ne l'observe que chez les individus de basse PCS. Ces résultats pourraient expliquer les études précédentes contradictoires et de futures recherches ou méta-analyses devraient systématiquement considérer un éventuel effet d'interaction de la PSE. De plus, cette association ne semble pas être médiatisée par les facteurs de risque classiques de diabète. De ce fait, d'un point de vue clinique, les médecins devraient considérer le stress perçu comme un potentiel facteur de risque de diabète, dès lors qu'il est rapporté par des individus de basse PCS. Ces résultats pourraient également influencer des politiques de santé publique de telle sorte que des interventions ciblées (par ex. dépistage précoce ou prévention primaire accru) soient mises en place pour les individus de basse PCS qui sont confrontés à des niveaux de stress importants.

II.4. Etude n° 3 : Stress et marqueur préclinique d'athérosclérose

Ce travail a fait l'objet d'une publication [508] (voir Annexe G) en premier auteur dans *International Journal of Cardiology* en 2016 (IF de l'année 2015 = 4,6).

II.4.1. Introduction

Après avoir montré une interaction entre un facteur psychologique et la PSE sur le risque de PA élevée et de diabète dans les études précédentes (voir chapitres II.2 et II.3), tous deux facteurs de risque d'athérosclérose, les résultats comparables de la littérature à propos d'autres facteurs de risque cardio-métabolique (voir section I.4.2) ou d'événements CV (voir chapitre I.4.1) incitent à rechercher un tel effet modérateur dans le cas de l'association entre stress perçu et marqueurs précliniques d'athérosclérose. En effet, si un tel effet devait être retrouvé à ce stade de la pathologie, cela permettrait à la fois une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques mais potentiellement la caractérisation d'un groupe (c'est-à-dire les individus avec un stress perçu élevé et une PSE peu favorisée) plus à risque de développer une maladie CV et chez qui une prévention primaire plus agressive pourrait être envisagée.

Les études qui ont examiné l'association entre stress et marqueurs précliniques d'athérosclérose ont rapporté des résultats hétérogènes [155,509-511]. En particulier, aucune étude qui utilisait la PSS ne retrouvait d'association significative [192-195]. Lorsque le stress perçu était mesuré par d'autres échelles, une étude retrouvait un lien avec l'athérosclérose chez les femmes [512] tandis qu'une autre recherche ne confirmait pas ce résultat parmi des participants de PSE élevée [513].

II.4.2. Matériel et méthodes

II.4.2.1. Population d'étude

Compte tenu de notre hypothèse principale portant sur le rôle modérateur potentiel de la PCS, la population de cette étude était composée de tous les participants à l'étude EPP3 (voir section II.1.1.2) avec un emploi ou à la recherche d'un emploi. Les autres critères appliqués étaient l'absence de données manquantes pour les variables sélectionnées et l'absence d'un antécédent personnel de maladie CV. Cette condition était nécessaire pour

tenter de diminuer le risque de causalité inverse. En effet, les participants avec un antécédent de maladie CV et donc probablement avec un EIM plus important, avaient davantage de risque d'avoir un niveau de stress plus important en raison de l'impact psychologique de la maladie. Toutefois, il n'était pas possible d'écarter cette éventualité chez les participants sans antécédent de maladie CV avérée mais avec une atteinte préclinique de régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle [514]. Enfin, comme dans les études précédentes, les individus sous traitement psychotrope n'étaient pas inclus dans l'analyse principale pour minimiser des biais potentiels.

II.4.2.2. Variables utilisées

Pour rappel, le stress perçu a été mesuré avec l'échelle de Cohen à 4 items.

L'EIM a été mesurée de façon non-invasive par échographie (echotracking à haute résolution), au niveau de l'artère carotide commune droite, à 1 cm sous la bifurcation de la carotide avec une précision de 17 μm , dans une zone sans plaque.

Les autres variables utilisées étaient l'âge, le sexe, le statut familial, la PCS, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique régulière, la fréquence cardiaque, le HDL cholestérol, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'IMC, la PA élevée et l'état de santé perçu. Dans des analyses de sensibilité, le pays ou la région de naissance des participants ou de leurs parents a été utilisé, en les regroupant par territoires (hors de France, France métropolitaine, France non métropolitaine). Ces données n'étaient pas disponibles dans les autres études.

II.4.2.3. Analyses statistiques

Contrairement aux études n° 1 et n° 2, cette étude était transversale, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions sur la temporalité des associations recherchées. Toutefois, par souci de clarté, et conformément au but de l'étude (c'est-à-dire analyser le rôle modérateur de la PSE sur l'effet du stress sur l'EIM carotidienne), la variable dépendante était l'EIM tandis que le stress perçu et les variables d'ajustement étaient les variables indépendantes

L'association entre stress et EIM était examinée à travers quatre modèles de régression linéaire. Les conditions d'application d'une régression linéaire ont été vérifiées graphiquement, notamment l'hypothèse de linéarité de l'association entre stress et EIM (voir Annexe H). Outre le stress perçu, le modèle 1 incluait les facteurs socio-démographiques (âge, sexe, statut familial et PCS). Le modèle 2 comportait les variables du modèle 1 ainsi que les facteurs de risque comportementaux (statut tabagique, consommation d'alcool,

activité physique). Le modèle 3 était ajusté sur les variables des deux premiers modèles ainsi que sur les facteurs de risque biomédicaux (fréquence cardiaque, HDL cholestérol, hypercholestérolémie, diabète, IMC et PA élevée). Enfin, le modèle 4 comportait en plus l'état de santé perçu. Etant donné notre hypothèse principale (c'est-à-dire que l'association entre stress et EIM varie selon la PCS), les analyses étaient également stratifiées à priori sur la PCS et l'interaction avec le stress était testée dans le modèle 4.

Plusieurs analyses de sensibilité étaient également effectuées, en incluant alternativement les participants :

- avec un antécédent personnel de maladie CV ;
- qui avaient déclaré la prise d'un traitement psychotrope ;
- qui étaient retraités, en leur attribuant la PCS de leur dernier emploi ;
- qui avaient des données manquantes, en utilisant des imputations multiples.

Pour l'imputation multiple, les données ont été considérées comme manquantes au hasard. La procédure d'imputation utilisait les covariables considérées comme associées au fait d'être manquant ainsi que toutes celles incluses dans le modèle 4. Quinze imputations de vingt itérations ont été effectuées.

Enfin, nous avons essayé de contrôler un potentiel effet du statut migratoire ou de l'ethnicité en utilisant respectivement le pays de naissance des participants ou de leurs parents comme variables de substitution. A cet effet, le modèle 4 a été réutilisé en se limitant aux participants nés en France d'une part et à ceux dont les deux parents étaient nés en France métropolitaine d'autre part.

II.4.3. Résultats

II.4.3.1. Analyses descriptives par tertiles d'épaisseur intima-media (EIM)

La sélection de la population est décrite dans la Figure 10. La population finale de cette étude était composée de 5 140 participants (3 539 hommes et 1 601 femmes) avec un âge moyen (\pm ET) de $55,9 \pm 3,9$ ans. La moyenne du score de PSS était de $3,9 \pm 2,7$. La moyenne de l'EIM était de $611,2 \pm 100,7$ micromètres pour les femmes et $619,1 \pm 114,3$ micromètres pour les hommes, ce qui correspond au 75ème percentile de la distribution de la valeur de référence ajusté sur l'âge et le sexe [515]. Le Tableau 8 présente les caractéristiques des participants par tertiles de EIM.

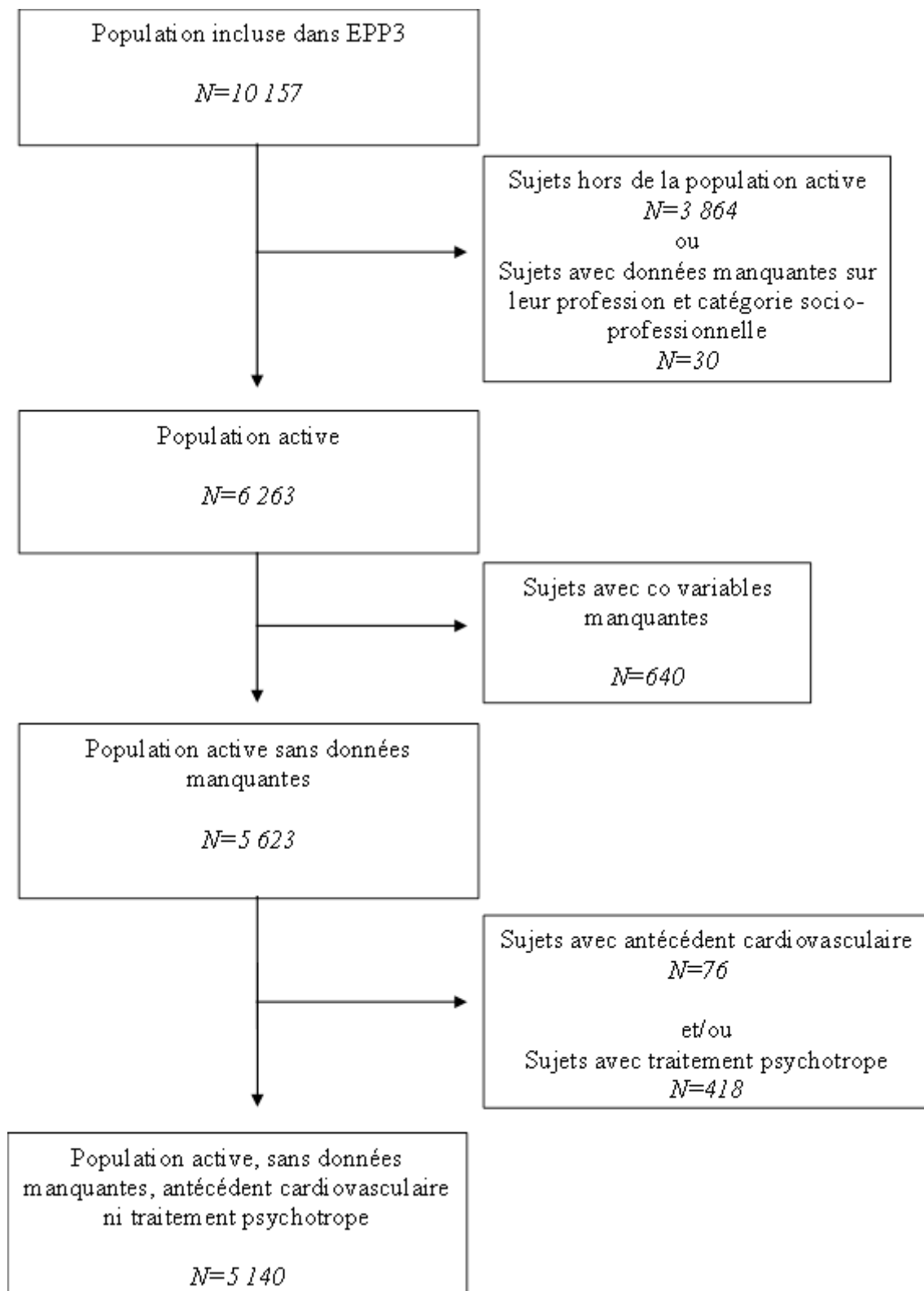


Figure 10. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 3

Tableau 8. Caractéristiques des participants de l'étude (N=5 140) par tertiles de l'épaisseur de l'intima-média (EIM) carotidienne.

	EIM basse (N=1 733)	EIM moyenne (N=1 705)	EIM élevée (N=1 702)	p*
VARIABLES QUANTITATIVES	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
EIM (µm)	504,85 (43,97)	607,40 (25,82)	739,74 (78,35)	<0,001
Stress perçu (PSS-4)	3,74 (2,74)	3,82 (2,64)	3,99 (2,78)	0,02
Age (années)	54,84 (3,49)	55,95 (3,78)	56,97 (4,02)	<0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	61,66 (8,96)	61,36 (9,15)	61,21 (9,28)	0,33
HDL cholestérol (mg/dL)	57,34 (15,10)	56,73 (14,68)	55,81 (14,73)	0,01
IMC (kg/m²)	24,47 (3,49)	25,30 (3,56)	25,94 (3,78)	<0,001
Etat de santé perçu	7,51 (1,75)	7,40 (1,76)	7,48 (1,66)	0,17
VARIABLES QUALITATIVES	N (%)	N (%)	N (%)	
Sexe				0,05
Hommes	1 188 (68,6)	1 144 (67,1)	1 207 (70,9)	
Femmes	545 (32,4)	561 (23,9)	495 (29,1)	
Situation familiale				0,03
Vit seul	389 (22,4)	444 (26,0)	438 (25,7)	
Ne vit pas seul	1 344 (77,6)	1 261 (74,0)	1 264 (74,3)	
PCS				0,01
Elevée	883 (51,0)	847 (49,7)	783 (46,0)	
Moyenne	518 (29,9)	504 (29,6)	515 (30,3)	
Basse	136 (7,8)	144 (8,4)	140 (8,2)	
Chômeurs	196 (11,3)	210 (12,3)	264 (15,5)	
Consommation d'alcool				0,01
Non buveurs ^a	215 (12,4)	217 (12,7)	219 (12,9)	
Buveurs occasionnels	1 021 (58,9)	937 (55,0)	902 (53,0)	
Buveurs légers ^b	135 (7,8)	129 (7,6)	116 (6,8)	
Buveurs modérés ^c	260 (15,0)	306 (17,9)	334 (19,6)	

Gros buveurs ^d	102 (5,9)	116 (6,8)	131 (7,7)	
Statut tabagique				0,02
Non-fumeurs	921 (53,1)	842 (49,4)	830 (48,8)	
Anciens fumeurs	556 (32,1)	572 (33,6)	607 (35,7)	
1-10 cigarettes/jour	184 (10,6)	198 (11,6)	160 (9,4)	
11-20 cigarettes/jour	61 (3,5)	79 (4,6)	85 (5,0)	
>20 cigarettes/jour	11 (0,6)	14 (0,8)	20 (1,2)	
Activité physique régulière				0,11
<1 heure de marche/jour	1 033 (59,6)	979 (57,4)	955 (56,1)	
≥1 heure de marche/jour	700 (40,4)	726 (42,6)	747 (43,9)	
PA élevée				<0,001
Non	1 383 (79,8)	1 215 (71,3)	1 077 (63,3)	
Oui	350 (20,2)	490 (28,7)	625 (36,7)	
Diabète				<0,001
Non	1 701 (98,2)	1 648 (96,7)	1 619 (95,1)	
Oui	32 (1,8)	57 (3,3)	83 (4,9)	
Hypercholestérolémie				<0,001
Non	1 177 (67,9)	1 143 (67,0)	1032 (60,6)	
Oui	556 (32,1)	562 (33,0)	670 (39,4)	

* χ^2 ou test F selon les variables.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21
verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

Pression artérielle élevée : pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur ; hypercholestérolémie : cholestérol total ≥ 200 mg/dL ou prise d'un traitement hypolipémiant ; diabète : glycémie ≥ 126 mg/dL ou prise d'un traitement antidiabétique.

EIM : Epaisseur intima-media ; IMC : Indice de masse corporelle ; PA : Pression artérielle ;
PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : 4-item *Perceived Stress Scale*.

Le tableau en Annexe I compare les caractéristiques des participants selon leur tertile de stress perçu. Avant ajustement, les participants avec un niveau de stress plus élevé étaient

plus souvent des femmes, vivant seuls, de PCS basse ou chômeurs, ne buvant pas d'alcool ou avec une consommation basse.

II.4.3.2. Associations entre stress perçu et épaisseur intima-media (EIM)

Le Tableau 9 présente les associations entre stress perçu et EIM. Dans la population entière, cette association était faible après ajustement minimal (modèle 1) mais significative.

Tableau 9. Associations multivariées (b [95% IC]) entre stress perçu et épaisseur intima-media (EIM) dans la population totale et stratifiée par PCS.

	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Population totale (N=5 140)	1,11 [0,01 ; 2,21]*	1,06 [-0,05 ; 2,16]	0,87 [-0,21 ; 1,95]	1,02 [-0,08 ; 2,12]
Analyses stratifiées par PCS				
Elevée (N=2 513)	0,55 [-1,09 ; 2,19]	0,57 [-1,08 ; 2,21]	0,39 [-1,21 ; 2,00]	0,37 [-1,27 ; 2,01]
Moyenne (N=1 537)	0,31 [-1,67 ; 2,29]	0,24 [-1,75 ; 2,24]	0,08 [-1,86 ; 2,02]	0,48 [-1,50 ; 2,45]
Basse (N=420)	3,53 [-0,42 ; 7,48]	3,54 [-0,45 ; 7,54]	2,76 [-1,19 ; 6,71]	3,24 [-0,81 ; 7,28]
Chômeurs (N=670)	2,90 [0,04 ; 5,77]*	2,94 [0,03 ; 5,85]*	3,27 [0,45 ; 6,08]*	3,30 [0,44 ; 6,17]*

*p<0,05

Les coefficients de régression (b) et les intervalles de confiance à 95% (95% IC) ont été estimés par régression linéaire et sont donnés pour 1 point à l'échelle de stress perçu (4-item Perceived Stress Scale).

Modèle 1 : âge, sexe, situation familiale, professions et catégories socioprofessionnelles (PCS)

Modèle 2 : modèle 1 + facteurs de risque comportementaux (statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique)

Modèle 3 : modèle 2 + facteurs de risque biomédicaux (fréquence cardiaque, HDL cholestérol, hypercholestérolémie, diabète, IMC and pression artérielle élevée)

Modèle 4 : modèle 3 + état de santé perçu

Cependant, après stratification par PCS, une association n'était significative que parmi les participants au chômage, dans tous les modèles, après ajustement séquentiel pour les facteurs de risque comportementaux, biomédicaux et l'état de santé perçu (b de 2,90 à 3,30 ; Tableau 9). Des associations de même ordre de grandeur étaient obtenues parmi les

participants de PCS basse, mais sans être statistiquement significatives (b de 2,76 à 3,54 ; Tableau 9). En revanche, le stress perçu ne semblait pas associé à l'EIM chez les participants de PCS moyenne ou élevée ayant un emploi.

Une augmentation proportionnelle de l'EIM selon les tertiles de stress perçu a été retrouvée parmi les chômeurs (p de tendance=0,015) ainsi qu'une tendance similaire pour les participants de PCS basse (p de tendance=0,078) (Figure 11).

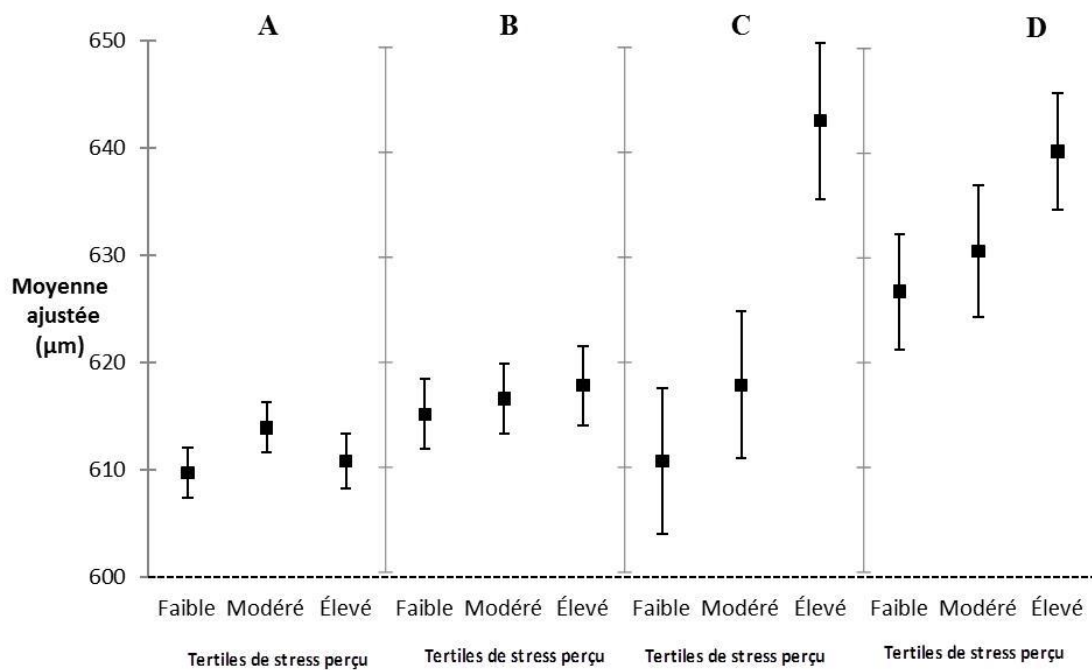


Figure 11. Moyennes multi-ajustées de l'épaisseur intima-media (EIM) par tertiles de stress perçu dans chaque profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS)

Les tertiles étaient spécifiques de chaque PCS: élevée (A), moyenne (B), basse (C), chômeurs (D) et les moyennes de l'EIM calculées à la valeur moyenne de toutes les covariables du modèle 4.

Tableau 10. Associations entre chacune des variables et l'épaisseur intima-media (EIM) dans le modèle 4 dans l'ensemble de la population.

	b (95% IC)	p
VARIABLES QUANTITATIVES		
Stress perçu (PSS-4)	1,02 [-0,08 ; 2,12]	0,07
Age (années)	6,00 [5,24 ; 6,76]	<0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	-0,62 [-0,94 ; -0,30]	<0,001
HDL cholestérol (mg/dL)	-0,13 [-0,37 ; -0,10]	0,26
IMC (kg/m²)	5,30 [4,43 ; -6,18]	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	1,16 [-0,55 ; 2,88]	0,18
VARIABLES QUALITATIVES		
Sexe		0,76
Hommes	1,17 [-6,39 ; 8,72]	
Femmes	Réf.	
Statut marital		0,1
Vit seul	Réf.	
Ne vit pas seul	-5,82 [-12,70 ; 1,07]	
PCS		0,23
Elevée	Réf.	
Moyenne	4,38 [-2,61 ; 11,38]	
Basse	2,80 [-8,26 ; 13,86]	
Chômeurs	9,20 [0,05 ; 18,36]	
Consommation d'alcool		0,09
Non buveurs ^a	2,23 [-6,85 ; 11,32]	
Buveurs occasionnels	Réf.	
Buveurs légers ^b	-8,66 [-20,07 ; 2,74]	
Buveurs modérés ^c	8,50 [0,54 ; 16,46]	
Gros buveurs ^d	2,27 [-9,69 ; 14,23]	
Statut tabagique		0,03

Non-fumeurs	Réf.	
Anciens fumeurs	2,28 [-4,20 ; 8,75]	
1-10 cigarettes/jour	0,59 [-9,21 ; 10,38]	
11-20 cigarettes/jour	21,17 [6,68 ; 35,66]	
>20 cigarettes/jour	26,02 [-5,02 ; 57,06]	
Activité physique régulière		0,03
<1 heure de marche/jour	Réf.	
≥1 heure de marche/jour	6,73 [0,84 ; 12,63]	
Pression artérielle élevée		<0,001
Non	Réf.	
Oui	25,22 [18,60 ; 31,85]	

Les coefficients de régression et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'une analyse de régression linéaire multivariée. Les coefficients de régression sont donnés pour une augmentation de 1 point sur la PSS-4 et sur toutes les autres variables continues.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ; ^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

Pression artérielle élevée : pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur ; hypercholestérolémie : cholestérol total ≥ 200 mg/dL ou prise d'un traitement hypolipémiant ; diabète : glycémie ≥ 126 mg/dL ou prise d'un traitement antidiabétique.

IMC : Indice de masse corporelle ; PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : 4-item *Perceived Stress Scale*.

Tableau 11. Association entre chacune des variables et l'épaisseur intima-media (EIM) dans le modèle 4 chez les participants chômeurs.

	b (95% IC)	p
VARIABLES QUANTITATIVES		
Stress perçu (PSS-4)	3,30 [0,44 ; 6,17]	0,02
Age (années)	5,74 [3,60 ; 7,87]	<0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	-1,03 [-1,96 ; -0,09]	0,03
HDL cholestérol (mg/dL)	-0,17 [-0,81 ; 0,46]	0,59
IMC (kg/m²)	5,71 [3,43 ; 7,99]	<0,001
Etat de santé perçu (sur 10 points)	0,33 [-4,39 ; 5,05]	0,89
VARIABLES QUALITATIVES		
Sexe		0,77
Hommes	-3,07 [-23,68 ; 17,54]	
Femmes	Réf.	
Statut marital		0,29
Vit seul	Réf.	
Ne vit pas seul	-9,18 [-26,10 ; 7,73]	
Consommation d'alcool		0,39
Non buveurs ^a	10,09 [-13,62 ; 33,80]	
Buveurs occasionnels	Réf.	
Buveurs légers ^b	-5,94 [-40,43 ; 28,55]	
Buveurs modérés ^c	12,14[-10,02 ; 34,30]	
Gros buveurs ^d	-18,02[-48,08 ; 12,03]	
Statut tabagique		0,81
Non-fumeurs	Réf.	
Anciens fumeurs	11,24 [-7,08 ; 29,56]	
1-10 cigarettes/jour	9,48 [-16,55 ; 35,52]	
11-20 cigarettes/jour	3,93 [-32,76 ; 40,61]	
>20 cigarettes/jour	3,17 [-55,23 ; 61,57]	

Activité physique régulière		0,15
<1 heure de marche/jour	Réf.	
≥1 heure de marche/jour	11,98 [-4,41 ; 28,38]	
Pression artérielle élevée		0,001
Non	Réf.	
Oui	33,73 [14,54 ; 52,91]	
Diabète		0,64
Non	Réf.	
Oui	10,66 [-34,11 ; 55,42]	
Hypercholestérolémie		0,55
Non	Réf.	
Oui	5,22 [-12,03 ; 22,46]	

Les coefficients de régression et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'une analyse de régression linéaire multivariée. Les coefficients de régression sont donnés pour une augmentation de 1 point sur la PSS-4 et sur toutes les autres variables continues.

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ; ^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

Pression artérielle élevée : pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur ; hypercholestérolémie : cholestérol total ≥ 200 mg/dL ou prise d'un traitement hypolipémiant ; diabète : glycémie ≥ 126 mg/dL ou prise d'un traitement antidiabétique.

IMC : Indice de masse corporelle ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale*.

Les modèles complets (modèle 4) sont présentés dans les Tableaux 10 et 11, respectivement pour la population entière et chez les chômeurs. Parmi ces derniers, l'augmentation de l'EIM associée au gain d'un point à la PSS-4 correspondait à un vieillissement de 7 mois. Une tendance pour une interaction significative entre stress perçu et PCS était observée en utilisant les quatre catégories de PCS ($p=0,11$). Cependant, si la catégorie PCS élevée était regroupée avec la PCS moyenne tandis que la PCS basse était jointe aux participants au chômage, l'interaction était alors clairement significative ($p<0,05$).

II.4.3.3. Analyses de sensibilité

L'association entre stress perçu et EIM restait significative parmi les chômeurs en incluant les participants avec antécédents personnels de maladies CV (b [95% IC] : 2,95 [0,09 ; 5,80]) ou ceux qui rapportaient une prise de traitement psychotrope à la première visite (b [95% IC] : 3,33 [0,61 ; 6,04]). Cela était également le cas en traitant les données manquantes par imputations multiples (b [95% IC] : 2,86 [0,10 ; 5,62]).

Lorsque les participants retraités étaient inclus en leur attribuant leur dernière PCS, aucune association significative supplémentaire n'apparaissait. De plus, en restreignant l'analyse aux participants nés en France (N=3 781), l'association entre stress perçu et EIM dans le modèle complet (modèle 4) était similaire et peut-être même plus importante (b [95% IC] : 4,38 [0,74 ; 8,01] pour les chômeurs et 4,81 [-0,47 ; 10,09] pour les participants de PCS basse). Cela était également le cas en ne considérant que les participants dont les deux parents étaient nés en France métropolitaine (N=3 116) (b [95% IC] : 2,90 [-1,14 ; 6,93] pour les chômeurs et 4,76 [-1,97 ; 11,49] pour les participants de PCS basse).

II.4.4. Discussion

II.4.4.1. Résumé des principaux résultats

Cette étude avait pour objectif d'explorer un effet modérateur de la PCS sur l'association entre stress perçu et EIM. Alors qu'une telle association n'était plus significative après ajustement multiple parmi la population entière, elle apparaissait au contraire très robuste chez les chômeurs, restant significative après ajustement sur de nombreuses covariables. Parmi ces participants, chaque point supplémentaire sur la PSS-4 (qui s'échelonne de 0 à 16) était associé à une augmentation de l'EIM similaire à l'effet de 7 mois de vieillissement. Pour les individus de PCS basse, les associations retrouvées étaient de même magnitude mais sans atteindre la significativité statistique.

II.4.4.2. Forces et limites

Les forces de cette étude sont une large taille d'échantillon permettant une stratification par PCS, la disponibilité d'une large palette de variables confondantes potentielles ainsi que la haute résolution de la mesure d'EIM dans une zone sans plaques carotidiennes. De plus, le stress perçu a été mesuré avec une échelle validée [415].

Plusieurs limites doivent néanmoins être soulignées. En premier lieu, le caractère transversal de l'étude empêche de conclure sur la temporalité de l'association retrouvée. Ainsi, une EIM plus grande pourrait mener à un niveau de stress perçu plus important à cause d'atteintes cérébrales précliniques menant à des difficultés de régulation émotionnelle [514]. Cependant, il faut noter que les résultats étaient similaires lorsqu'étaient inclus ou exclus les participants avec une maladie CV. De plus, les analyses étaient ajustées sur l'état de santé perçu, une variable très sensible dès lors qu'il s'agit de mesurer l'impact de la santé.

Deuxièmement, le stress était mesuré à une seule occasion et il n'était donc pas possible de distinguer stress aigu et stress chronique. Toutefois, des études précédentes ont montré des associations longitudinales entre stress perçu recueilli une seule fois et événements CV [188-190], ce qui suggère que cette mesure est susceptible de capturer au moins en partie une exposition durable. En outre, la PSS-4 ne fournit pas d'information sur la cause du stress (par ex. stress professionnel, divorce, etc.). En ce qui concerne la PCS, aucune donnée rétrospective sur l'emploi n'était disponible, et certains facteurs de confusion potentiels tels que le statut migratoire ou l'ethnicité, n'étaient pas mesurés avec précision. Cependant, les analyses de sensibilité basées sur le lieu de naissance des participants et de leurs parents semblaient écarter l'hypothèse que les résultats soient expliqués par ces variables.

Une autre limite réside dans le critère de jugement considéré, l'EIM, qui est seulement un marqueur de substitution d'événements cliniques CV. Toutefois, plusieurs études et une méta-analyse sur données individuelles ont montré que l'EIM était un marqueur de risque indépendant d'événements CV futurs [516]. De plus, l'utilisation de l'EIM en tant que telle apporte des éléments nouveaux. D'une part, cela suggère que les associations qui ont pu être mises en évidence entre stress perçu et événements CV sont sans doute médiatisées, au moins en partie, par l'athérosclérose chronique et non pas uniquement par le déclenchement d'un événement CV aigu, par exemple un trouble du rythme. D'autre part, étudier le lien entre stress et EIM chez des individus sans événement CV, donc à une phase pré-symptomatique de la maladie, pourrait représenter une piste clinique pour identifier les sujets à risque d'événements futurs et à qui des interventions appropriées pourraient être proposées. Enfin, comme il a déjà été mentionné, l'utilisation d'un marqueur préclinique permet de limiter en partie le risque de causalité inverse, les sujets n'ayant pas connaissance de leur niveau d'EMI. Cela est particulièrement important dans le contexte d'une étude transversale.

Enfin, le recrutement de l'étude était limité à la région parisienne, les participants étaient âgés de 50 à 75 ans et deux-tiers étaient de sexe masculin, ce qui limite la

généralisation de nos résultats. Cependant, puisque cette étude avait pour but l'étude de relations entre variables (mesure d'association), cette limite était moins problématique [467] que dans des études principalement descriptives (mesure de prévalence ou d'incidence). Enfin, tous les participants étaient à la recherche d'un examen médical préventif et, de ce fait, montraient probablement un intérêt accru pour leur santé. Ce dernier point pourrait avoir réduit les différences dans les comportements de santé selon les PCS et expliquer en partie pourquoi l'ajustement sur les comportements pris en compte ne changeait pas les résultats.

II.4.4.3. Hypothèses explicatives

Bien qu'une association entre stress et EIM soit uniquement retrouvée parmi les chômeurs, il est néanmoins probable que le résultat non significatif chez les participants de PCS basse soit dû à un manque de puissance statistique, comme le suggère des estimations de même magnitude avec un intervalle de confiance élargi dans un échantillon plus réduit. De ce fait, les hypothèses explicatives proposées peuvent évoquer des mécanismes associés avec une PSE précaire et ne pas se limiter uniquement à une situation de chômage en tant que telle.

En ce qui concerne les comportements de santé, l'association entre stress et EIM n'était pas modifiée par un ajustement supplémentaire sur le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'activité physique ($b=2,90$ vs. $b=2,94$). Certains facteurs de risque comportementaux non disponibles (par ex. alimentation) ou mesurés de façon imprécise (par ex. activité physique) pourraient néanmoins expliquer cette association. En ce qui concerne les facteurs de risque biomédicaux, une diminution substantielle de l'association était attendue. Cependant, cette association avait plutôt tendance à se renforcer après ajustement supplémentaire sur les variables biomédicales, y compris une PA élevée ($b=2,94$ vs. $b=3,27$). D'autres potentiels facteurs médiateurs étaient également pris en compte dans les modèles dont la fréquence cardiaque comme proxy de la balance sympathique-parasympathique ou plusieurs composants du syndrome métabolique (modèle 3 et 4), sans que l'association observée soit réellement modifiée. Ainsi, les facteurs de risque comportementaux et biomédicaux considérés dans cette étude ne semblent pas expliquer les résultats et d'autres hypothèses doivent être considérées.

Le stress perçu parmi les chômeurs pourrait témoigner de stressseurs spécifiques à leur situation (par ex. recherche d'un emploi) mais également de stressseurs généraux rencontrés plus fréquemment en cas de chômage ou dont l'effet serait potentialisé par le chômage (par ex. isolement social) [517,518]. Certains de ces stressseurs, tels que l'isolement social, ont pu

être liés à un risque CV accru (voir section I.3.3.2) ce qui pourrait expliquer que le stress perçu soit associé à une EIM plus importante chez les chômeurs.

Une deuxième hypothèse repose sur des mécanismes biologiques qui n'ont pu être mesurés dans cette étude mais qui pourraient être particulièrement pertinents pour comprendre l'effet chez les participants de PSE précaire. Ainsi, le rang social perçu, vraisemblablement plus bas chez ces individus, a été associé avec des changements anatomiques et fonctionnels dans des régions cérébrales qui relient stress perçu et système nerveux sympathique ou axe HHS [519].

II.4.4.4. Conclusion

Cette étude est la première qui suggère que l'association entre stress perçu et EIM peut dépendre de la PCS. D'autres recherches sont nécessaires pour savoir si cette association est spécifique des individus au chômage ou si elle est retrouvée pour toutes les personnes qui sont confrontées à une situation de précarité sociale. Dans une perspective épidémiologique, ces résultats pourraient expliquer le caractère parfois contradictoire des études précédentes sur le sujet et ils encouragent à ré-analyser les anciennes données en prenant en compte le rôle modérateur potentiel de la PSE. Les futures recherches devraient notamment considérer la PCS comme un facteur d'interaction.

D'un point de vue préventif, cette étude suggère que, au-delà des facteurs de risque traditionnels, le stress pourrait représenter une cible sur laquelle intervenir, particulièrement dans des populations vulnérables comme les individus à la recherche d'un emploi. D'un point de vue clinique, elle suggère de ne pas négliger le surcroît de risque CV pouvant être associé au stress perçu dès lors que celui-ci est rapporté par une personne en situation de précarité.

Partie III. Etude n° 4 : dépression et risque de maladie coronarienne

Les trois premières études semblaient indiquer un effet modérateur de la PCS sur l'association entre un facteur psychologique et le risque cardio-métabolique. Cependant, elles étaient limitées au stress perçu et présentaient certains résultats difficiles à interpréter. En effet, les associations significatives entre stress et EIM ne semblaient pas être atténuées par l'ajustement sur des facteurs de risque CV traditionnels alors qu'un effet du stress sur l'HTA et le diabète étaient pourtant bien retrouvées dans les deux premières études. De plus, les trois études étaient soumises aux mêmes biais potentiels de sélection puisque le recrutement était basé dans tous les cas sur les individus ayant fait la démarche de passer un EPS dans un des centres IPC.

Afin de vérifier l'hypothèse d'une modération par la PSE et de l'élargir à un autre facteur psychologique dont l'effet sur le risque cardio-métabolique était plus établi, des analyses concernant la dépression ont été entreprises. La dépression est en effet un facteur de risque cardio-métabolique indépendant mieux établi (voir section I.2.4). Un premier travail de notre groupe a concerné l'effet modérateur du grade fonctionnel sur les liens entre dépression et risque d'événements CV incidents dans la cohorte Gazel. La cohorte Gazel a été constituée en 1989 et comportait à l'inclusion un peu plus de 20 000 employés d'EDF-GDF. Ces volontaires sont suivis depuis plus de 25 ans par l'intermédiaire d'auto-questionnaires et d'un chaînage avec certaines bases de données médico-administratives. Ce suivi a permis de recueillir et de valider la survenue d'un premier événement CV. Cette étude a montré que l'effet d'une symptomatologie dépressive importante était associé à un risque accru d'événements CV uniquement chez les personnes avec un bas grade d'emploi. De plus, cet effet ne diminuait pas après un ajustement sur les facteurs de risque CV principaux. Une association négative était également retrouvée parmi les participants de grade élevé mais qui semblait moins robuste dans des analyses de sensibilité. Ce travail a été présenté en communication orale lors du 74ème congrès de l'*American Psychosomatic Society* et donné lieu à la rédaction d'un article en 3ème auteur, actuellement en cours de révision pour publication dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* (voir Annexe J).

Un second travail mené dans le cadre de cette thèse a consisté à examiner le rôle de la PCS dans la relation entre dépression et prédiction du risque de maladie coronarienne à 10

ans en utilisant les données de la cohorte CONSTANCES. Cette partie présente les résultats préliminaires de cette étude.

III.1. Matériel et méthodes

III.1.1. Population d'étude

La cohorte des consultants des centres d'examens de santé (CONSTANCES) est une cohorte en population générale constituée d'un échantillon représentatif des Français affiliés au régime général de la Sécurité Sociale et âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion [520]. Son objectif est de fournir des connaissances longitudinales sur les déterminants de santé personnels, sociaux et environnementaux, de contribuer au développement de la recherche et de la surveillance épidémiologique et d'obtenir des informations utiles pour la santé publique. Pour ce faire, les participants tirés au sort sont invités à participer à un EPS (voir section II.1.1.1) dans un des 22 centres d'examens de santé répartis sur tout le territoire. Le suivi longitudinal se compose notamment d'un questionnaire annuel et d'une convocation tous les 5 ans à un autre EPS.

Les données disponibles au moment de l'analyse correspondaient aux informations recueillies pour 80 017 participants. Cependant, compte-tenu des objectifs de cette étude, la population a été restreinte aux individus occupant actuellement un emploi. Les autres critères d'inclusion appliqués étaient l'absence de données manquantes pour les variables sélectionnées et l'absence d'un antécédent personnel de maladie CV. En effet, le critère de jugement choisi était le risque de premier événement coronarien et le score utilisé n'était pas validé dans une population avec un tel antécédent. De plus, les symptômes dépressifs mesurés auraient pu être causés partiellement par une telle pathologie.

III.1.2. Variables utilisées

III.1.2.1. Symptomatologie dépressive

Un examen clinique de la dépression n'étant pas disponible dans la cohorte CONSTANCES, l'échelle de symptomatologie dépressive CES-D a été utilisée. Toutefois, comme il a déjà été mentionné (voir section I.2.4.1), l'utilisation d'échelles de symptômes

dépressifs est courante en épidémiologie et a permis d'observer des associations entre de tels symptômes et la survenue d'événements CV.

La CES-D a été développée en 1977 par Radloff et coll. pour évaluer la symptomatologie dépressive en population générale et particulièrement dans les études épidémiologiques. Basée sur des items appartenant à des échelles de dépression déjà validées (par ex. *Beck Depression Inventory* ou *Zung Depression Rating Scale*), elle comprend 20 questions (voir Annexe K) qui mesurent l'humeur dépressive mais également d'autres composants de la symptomatologie dépressive telles que des sentiments de culpabilité, de dévalorisation, d'impuissance ou de désespoir ainsi qu'un ralentissement psychomoteur, une perte d'appétit ou des troubles du sommeil [521]. Quatre sous-dimensions ont pu être fréquemment retrouvées [522,523], en particulier dans l'étude récente de Morin et coll. [524] qui vérifiait les propriétés psychométriques de la version française de l'échelle traduite par Fuhrer et coll. [525] : affects dépressifs, affects positifs, plaintes somatiques et relations interpersonnelles perturbées. Toutefois, l'utilisation du score global de l'échelle, comme cela est retrouvé le plus souvent dans les études épidémiologiques, a été validée [523,524].

De fait, l'échelle possède des propriétés psychométriques satisfaisantes [524,526]. En particulier sa cohérence interne est jugée bonne (α de Cronbach $>0,80$) dans de nombreuses études [521,523,527]. De plus, elle a été associée à de nombreux critères de jugements, tant psychologiques (par ex. autres échelles de dépression [526]), que somatiques (par ex. mortalité CV [528] ou obésité [529])

Chaque item est coté de 0 à 3 selon la fréquence de survenue des symptômes au cours de la semaine écoulée (0 point pour jamais ou très rarement, c'est-à-dire moins d'un jour ; 3 points pour fréquemment ou tout le temps, c'est-à-dire pour 5 à 7 jours) et le score total s'échelonne de 0 à 60. La question d'un seuil au-delà duquel la symptomatologie est sévère et donc la dépression probable pose encore problème. Alors que Radloff et coll. considérait initialement un seuil de 16, Fuhrer et coll. proposait celui de 17 pour les hommes et de 23 pour les femmes. Cependant, l'étude de Morin et coll. a également examiné cette question et conclu que les meilleurs compromis entre sensibilité et spécificité étaient des seuils de 19 en population mixte et de respectivement 16 et 20 pour les hommes et les femmes. De ce fait, le seuil choisi en première intention dans la présente recherche était de 19 mais l'échelle était également considérée comme une variable continue.

III.1.2.2. Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS)

Comme dans les études précédentes, les participants ont rapporté leur situation professionnelle ainsi que leur profession actuelle (ou leur dernière profession) qui a été codée selon la classification française PCS. Compte tenu du recrutement de la cohorte CONSTANCES, certains groupes n'étaient pas représentés (par ex. agriculteurs). Afin d'atteindre une puissance statistique suffisante pour réaliser des tests d'interaction et des stratifications par PCS, trois catégories ont été créées :

- élevée (par ex. cadres ou professions libérales) ;
- moyenne (par ex. employés ou contremaîtres) ;
- basse (par ex. conducteurs d'engin ou agents d'entretien).

III.1.2.3. Score de risque cardiovasculaire

Les autres variables correspondaient à celles utilisées pour calculer le score de risque CV qui prend en compte le sexe, l'âge, la PA systolique, le cholestérol total et le HDL cholestérol, le statut tabagique et la présence d'un diabète. Le recueil de données a été effectué dans les mêmes conditions que pour les études de la partie II : la PA a été mesurée trois fois après une période de repos de 10 minutes chez le sujet allongé et les prélèvements biologiques étaient pratiqués à jeun. La présence d'un diabète était définie par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) ou la prise d'un traitement antidiabétique. Le statut tabagique était considéré de façon binaire (fumeur/non-fumeur). L'âge, la PA systolique, le cholestérol total et le HDL cholestérol étaient considérés comme continus.

Le score utilisé indique la probabilité de survenue de maladie coronarienne à 10 ans. Il correspond à l'adaptation de la fonction de risque de Framingham dans la population française [530]. En effet, des études ont montré que l'équation de Framingham original pouvait surestimer le risque calculé dans certains pays, dont la France [531].

Les variables étaient centrées sur leur niveau moyen dans la population et les variables continues log-transformées. Une interaction entre le sexe et l'âge était également considérée. L'équation correspondante était donc :

$$\% \text{ de risque de maladie coronaire à 10 ans} = 1 - [S_0(10)]^{\exp\{\sum \beta(z-z)\}}$$
 avec :

- S_0 correspondant à l'estimation de la survie de base à 10 ans ;
- β correspondant aux coefficients de régressions pour chaque facteur de risque considéré ;
- z correspondant à la valeur d'un facteur de risque pour un individu donné ;

- \underline{z} correspondant à la valeur moyenne d'un facteur de risque dans la population.

L'équation est ainsi : % de risque de maladie coronaire à 10 ans = $1 - (0,97832^{\exp(c)})$
avec $c = 6,53 * (\log(\text{Age}) - \text{moyenne}) + 15,04 * (\text{Sexe} - \text{moyenne}) - 3,28 * (\text{Sexe} * \log(\text{Age}) - \text{moyenne}) + 0,51 * (\text{Fumeur} - \text{moyenne}) + 1,03 * (\text{Diabète} - \text{moyenne}) + 1,87 * (\log(\text{PA systolique}) - \text{moyenne}) + 2,02 * (\log(\text{Cholestérol total}) - \text{moyenne}) - 1,21 * (\log(\text{HDL cholestérol}) - \text{moyenne})$.

III.1.3. Analyses statistiques

Cette étude était transversale, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions sur la temporalité des associations recherchées. Toutefois, par souci de clarté, et conformément au but de l'étude (c'est-à-dire analyser l'effet de la PCS sur l'association entre dépression et score de risque de maladie coronarienne), la variable dépendante était le score de risque tandis que la présence de symptômes dépressifs était la variable indépendante.

En premier lieu, les valeurs moyennes de chaque paramètre de l'équation étaient calculées dans la population afin de pouvoir calculer cette dernière. Puis l'association entre symptomatologie dépressive et score de risque de maladie coronarienne était examinée par régression linéaire pour chaque sexe séparément, compte tenu de l'écart de risque prédit par l'équation chez les hommes et les femmes. De plus, la symptomatologie dépressive pourrait avoir un effet différent selon le sexe sur le risque CV comme le montre par exemple une étude sur détresse psychologique et prédiction du risque CV [532]. Enfin, compte tenu de nos hypothèses, les analyses étaient également stratifiées a priori sur la PCS avant de tester une éventuelle interaction entre dépression et PCS sur le risque de maladie coronarienne.

III.2. Résultats

III.2.1. Analyses descriptives et calcul du score

La sélection de la population est décrite dans la Figure 12. La population finale de cette étude était composée de 34 059 participants (15 736 hommes et 18 323 femmes) avec un âge moyen (\pm ET) de $44,0 \pm 10,4$ ans. La moyenne du score de CES-D était de $10,6 \pm 8,5$

avec une différence de 10 points entre le 25ème et le 75ème percentile. En utilisant un seuil de 19, 5 078 participants (soit 14,9%) avaient des symptômes dépressifs, dont 10,7% chez les hommes et 18,8% chez les femmes.

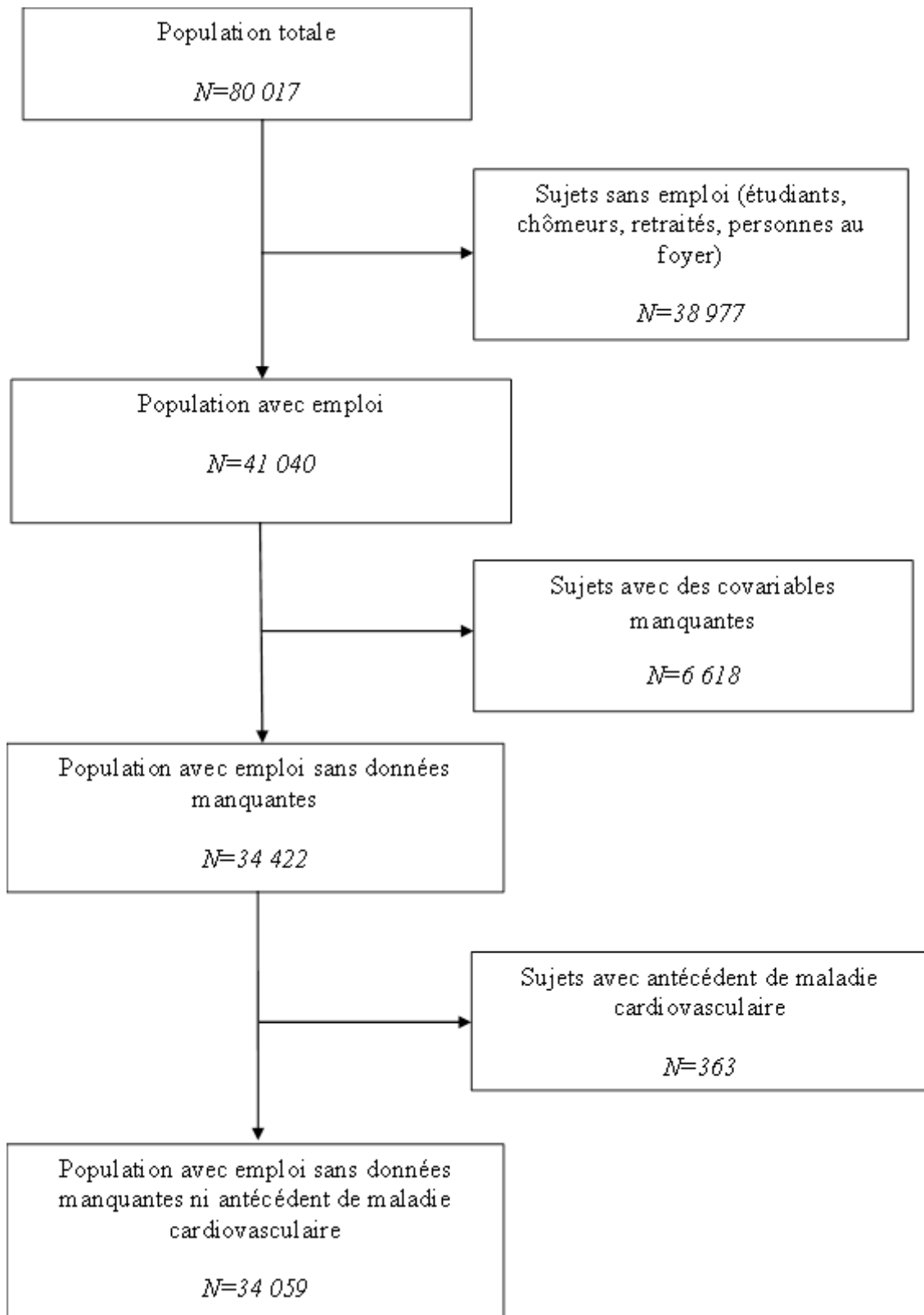


Figure 12. Diagramme de flux de sélection de la population de l'étude n° 4

Le Tableau 12 présente les moyennes et les pourcentages obtenus dans la population pour les variables nécessaires au calcul du score de risque de maladie coronarienne. Il indique

également les valeurs utilisées dans l'équation après transformation éventuelle de la variable et les coefficients de régression.

Tableau 12. Caractéristiques des participants de l'étude (N=34 059) et données pour calculer le score de risque de maladie coronarienne.

Facteurs de risque avant transformation dans l'équation		Facteurs de risque transformés dans l'équation		Valeurs moyennes utilisées dans l'équation	Coefficients de régression
Variables quantitatives	Moyenne (Ecart-type)				
Age (années)	44,02 (10,45)	Log (âge)		3,7538	6,35
PA systolique (mmHg)	124,96 (14,90)	Log (PA systolique)		4,8211	1,87
Cholestérol total (g/L)	2,09 (0,39)	Log (cholestérol total)		0,7200	2,02
HDL cholestérol (g/L)	0,60 (0,15)	Log (HDL cholestérol)		-0,5412	-1,21
Variables qualitatives	N (%)				
Sexe masculin	15 736 (46,2%)	Sexe masculin		0,4620	15,04
Fumeur	7 069 (20,8%)	Fumeur		0,2076	0,51
Diabète	639 (1,9%)	Diabète		0,0188	1,03
		Log (âge)*sexe		1,7342	-3,28

A titre d'exemple, le risque prédit de maladie coronarienne pour une femme de 60 ans, fumeuse, diabétique, avec une PA systolique à 155 mmHg, un cholestérol total à 2,1 g/L et un HDL cholestérol à 0,64 g/L sera :

$$\% \text{ de risque de maladie coronaire à 10 ans} = 1 - (0,97832^{\exp(c)}) = 28,4\%$$

avec $c = 6,53 * (\log(60) - 3,7538) + 15,04 * (0 - 0,4620) - 3,28 * (0 * \log(60) - 1,7342) + 0,51 * (1 - 0,2076) + 1,03 * (1 - 0,0188) + 1,87 * (\log(155) - 4,8211) + 2,02 * (\log(2,1) - 0,7200) - 1,21 * (\log(0,64) + 0,5412)$.

III.2.2. Associations entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans

Le Tableau 13 présente les résultats de l'association entre symptômes dépressifs et score de risque de maladie coronarienne chez les hommes, après stratification par PCS. Les coefficients représentent le pourcentage de risque supplémentaire de maladie coronarienne, respectivement avec un seuil de CES-D ≥ 19 ou pour 10 points à cette échelle, ce qui correspond à la différence entre le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile. Les résultats indiquaient un effet uniquement chez les participants de PCS moyenne ou basse et le test d'interaction entre symptômes dépressifs et PCS était significatif ($p < 0,05$). Lorsque les deux catégories composant la PCS moyenne étaient analysées séparément, les associations étaient également à la limite de la significativité ou significatives. Pour les hommes de professions intermédiaires (N=4 005), les coefficients pour une échelle CES-D catégorielle et continue étaient respectivement 1,46 [-0,02 ; 2,97] ($p=0,05$) et 1,10 [0,48 ; 1,71] ($p < 0,001$). Pour les employés (N=2 400), ces coefficients étaient respectivement 1,85 [0,17 ; 3,53] ($p=0,03$) et 0,74 [0,04 ; 1,46] ($p=0,04$).

Tableau 13. Associations (b [95% IC]) entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes.

PCS (N si CES-D ≥ 19 / N total)	CES-D ≥ 19	CES-D en continu*
Elevée (N=569 / 6 968)	0,33 [-0,09 ; 1,61]	0,00 [-0,51 ; 0,51]
Moyenne (N=743 / 6 405)	1,45 [0,03 ; 2,57]**	0,83 [0,37 ; 1,29]**
Basse (N=330 / 2 363)	3,05 [1,15 ; 4,95]**	1,55 [0,75 ; 2,35]**

* pour 10 points sur l'échelle

** $p < 0,01$

Le Tableau 14 présente les résultats de l'association entre symptômes dépressifs et score de risque de maladie coronarienne chez les femmes, après stratification par PCS. Les résultats indiquaient un effet uniquement chez les participantes de PCS moyenne ainsi que chez les participantes de PCS élevée lorsque la variable était considérée comme continue. Le test d'interaction entre symptômes dépressif et PCS n'était cette fois pas significatif, suggérant

que les différences de significativité en fonction de la PCS étaient attribuables à une puissance statistique insuffisante dans la PCS la plus basse. Lorsque les femmes de PCS moyenne étaient analysées selon leur sous-groupe, les associations étaient également significatives. Pour celles de professions intermédiaires (N=5 998), les coefficients pour une échelle CES-D catégorielle et continue étaient respectivement 0,61 [0,43 ; 0,79] (p<0,001) et 0,24 [0,16 ; 0,32] (p<0,001). Pour les employées (N=6 659), ces coefficients étaient respectivement 0,25 [0,08 ; 0,42] (p=0,004) et 0,12 [0,05 ; 0,20] (p=0,001).

Tableau 14. Associations (b [95% IC]) entre symptômes dépressifs et risque prédit de maladie coronarienne à 10 ans chez les femmes.

PCS (N si CES-D ≥19 / N total)	CES-D ≥19	CES-D en continu*
Elevée (N=784 / 5 151)	0,14 [-0,09 ; 0,04]	0,13 [0,03 ; 0,23]**
Moyenne (N=2 506 / 12 657)	0,40 [0,27 ; 0,52]**	0,17 [0,12 ; 0,23]**
Basse (N=146 / 515)	0,03 [-0,71 ; 0,76]	0,13 [-0,18 ; 0,44]

* pour 10 points sur l'échelle

**p<0,01

Afin d'illustrer la différence de risque entre les participants sans symptômes dépressifs et ceux avec un seuil de CES-D ≥19, les scores prédits ont été représentés sur les Figures 13 et 14, respectivement chez les hommes et les femmes.

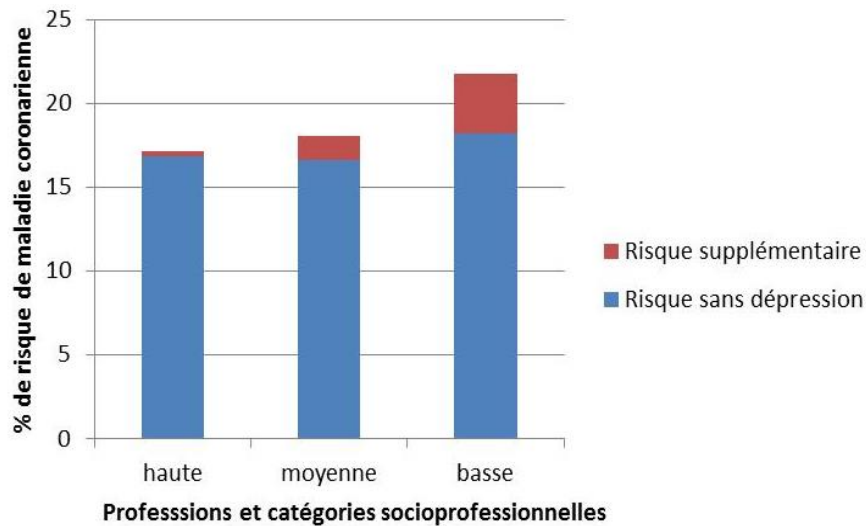


Figure 13. Pourcentage de risque prédit de maladie coronarienne par profession et catégorie socioprofessionnelle chez les hommes avec et sans symptomatologie dépressive

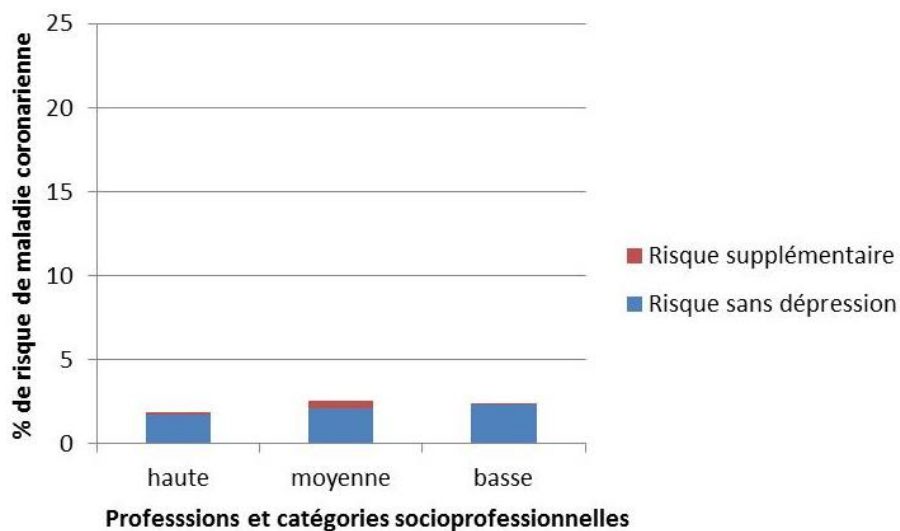


Figure 14. Pourcentage de risque prédit de maladie coronarienne par profession et catégorie socioprofessionnelle chez les femmes avec et sans symptomatologie dépressive

III.3. Discussion

III.3.1. Résumé des principaux résultats

Le but de cette étude était d'examiner un éventuel effet modérateur de la PCS dans l'association entre symptomatologie dépressive et prédiction à 10 ans du risque de maladie

coronarienne. Les résultats préliminaires semblent indiquer qu'une symptomatologie dépressive élevée est associée avec un risque accru uniquement dans les catégories basses et moyennes chez les hommes. Les résultats chez les femmes sont peu concluants, indiquant un effet dans la PCS moyenne mais avec une interaction non significative.

III.3.2. Forces et limites

Les principales forces de ce travail sont l'utilisation d'une échelle validée de symptomatologie dépressive et d'un score de risque validé dans la population française ainsi qu'un effectif important permettant de stratifier les analyses à la fois par PCS et par sexe.

Plusieurs limites doivent toutefois être mentionnées. En premier lieu, le caractère transversal de cette étude empêche de tirer toute conclusion sur la temporalité. Ainsi, il est possible, malgré l'exclusion des participants avec un antécédent de maladie CV, que des symptômes dépressifs soient dus à un profil de risque CV moins favorable, par exemple du fait du retentissement psychologique, voire biologique de certains composants de ce risque tels que l'HTA ou le diabète.

Deuxièmement, en l'absence d'entretien diagnostique standardisé, le diagnostic de trouble dépressif n'était pas possible. En particulier, les échelles mesurant les symptômes dépressifs ne prennent généralement pas en compte le retentissement fonctionnel des symptômes dépressifs. Cela explique certainement la prévalence élevée de symptomatologie dépressive dans CONSTANCES. Il est donc possible que les résultats obtenus sous-estiment l'association entre dépression et prédiction du risque CV qui pourrait être plus forte chez les sujets cliniquement déprimés. Une meilleure approximation pourrait être obtenue dans de futures analyses en combinant un score seuil à la CES-D et la déclaration d'un retentissement fonctionnel de la dépression tel que recueilli par auto-questionnaire. De plus, l'absence de données sur la prise d'antidépresseurs ne permet pas de connaître les sujets dont les symptômes dépressifs seraient atténués par un tel médicament.

Troisièmement, le risque de maladie coronarienne à 10 ans semble être surestimé par l'algorithme utilisé. Par exemple, parmi les 3440 hommes de la cohorte SU.VI.MAX âgés en moyenne de 52 ans à l'inclusion, le risque à 10 ans est de 3,7 % [531]. Il est possible que cette surestimation soit due à l'utilisation des moyennes de la population de CONSTANCES pour centrer les données au lieu de celles de l'échantillon utilisé pour l'adaptation du score de Framingham à la population française [530]. De futures analyses de sensibilité utilisant les moyennes de cet échantillon pourraient permettre de donner une estimation plus fiable du risque. Toutefois, il faut noter que l'interaction mise en évidence chez les hommes entre

symptomatologie dépressive et PCS ne semble pas due à cette surestimation qui touche a priori de façon équivalente toutes les PCS.

Enfin, le pourcentage de risque de maladie coronarienne était trop faible chez les femmes pour tester une hypothèse d'interaction. Cela peut s'expliquer par l'âge moyen de l'échantillon ($44,02 \pm 10,45$), où les femmes ont un risque CV beaucoup plus faible que celui des hommes. Cependant, des associations plus fortes ou différentes pourraient exister dans une population féminine plus âgée avec des risques CV comparables à celui des hommes.

III.3.3. Hypothèses explicatives

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer la différence d'association selon la PCS entre symptômes dépressifs et prédiction du risque de maladie coronarienne. En premier lieu, un grade d'emploi plus bas a été lié à des symptômes dépressifs persistants à plus long terme [533]. De ce fait, les facteurs comportementaux ou biologiques discutés ci-après pourraient être potentialisés par la durée des symptômes, en plus (ou au lieu) de l'être par la PCS de façon plus directe.

La dépression a été liée à des comportements de santé délétères qui sont également associées à des PCS plus bas. Ainsi le tabagisme, pris en compte dans le calcul du score de risque de maladie coronarienne ainsi que l'inactivité physique ou des troubles du sommeil, pourraient expliquer l'interaction retrouvée si la dépression induisait davantage de tels comportements pour les individus de PCS les moins favorisés.

De nombreux mécanismes biologiques directs ou médiatisés par des comportements de santé pourraient être impliqués dans ces relations. Par exemple, l'inflammation a été associée à la fois à plusieurs composants du syndrome métabolique [534] mais également avec la dépression [535]. Or, l'inflammation semble également liée à la PSE. Ainsi, une étude a rapporté que le degré de méthylation de l'ADN de gènes pro-inflammatoires (traduisant leur non-expression) était négativement associé avec la PSE [536]. La dépression pourrait potentialiser l'inflammation retrouvée chez les personnes de PSE basse et augmenter de ce fait le risque cardio-métabolique.

L'hypothèse d'un effet de la prise de médicaments antidépresseurs, non prise en compte ici, sur le risque de maladie coronarienne ne peut pas être écartée. Cependant comme on l'a déjà évoqué (voir section I.2.4.2), le lien entre prise d'un traitement antidépresseur et risque cardio-métabolique n'est pas clair.

Enfin, mentionnée dans la section précédente, une causalité inverse pourrait être à l'origine des résultats obtenus. Ainsi, un score de risque de maladie coronarienne plus élevée

pourrait engendrer des symptômes dépressifs plus importants chez les individus de PCS plus basse à cause de difficultés plus grandes à faire face à un diagnostic d'HTA ou de diabète par exemple. De même, une atteinte préclinique vasculaire de régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle pourrait engendrer des symptômes dépressifs.

En ce qui concerne une possible différence d'effet selon le sexe, le score de risque coronarien à 10 ans était très faible chez les femmes incluses dans l'étude, comme on l'a évoqué dans les limites de cette étude, suggérant que l'absence d'interaction pourrait être attribuable à un « effet plancher ». De plus, la non-significativité de cette interaction, ainsi que le chevauchement des intervalles de confiance des paramètres estimés suggèrent qu'un manque de puissance explique le résultat négatif chez les femmes de PCS basse.

III.3.4. Conclusion

Ces résultats préliminaires suggèrent que l'association entre symptomatologie dépressive et prédiction du risque de maladie coronarienne à 10 ans peut dépendre de la PCS parmi la population masculine. D'autres recherches sont nécessaires pour savoir si cette association est spécifique à l'un des composants de ce risque (par ex. une PA élevée) et si elle s'étend aux femmes lorsque le risque CV est plus important. Toutefois, ces résultats semblent indiquer qu'une interaction entre facteur psychologique et PCS sur le risque cardiométabolique ne se limite pas à un seul facteur (le stress perçu) ni à une seule population (celle de la base de données du Centre IPC), comme le suggèrent également les résultats obtenus dans la cohorte Gazel (voir Annexe J).

Partie IV. Discussion générale

IV.1. Synthèse des résultats

Quel que soit le facteur psychologique et le critère de jugement considérés dans les objectifs, toutes les études ont retrouvé un rôle modérateur de la PSE, mesurée par la PCS. De plus, en accord avec les hypothèses formulées, l'effet du facteur était toujours majoré pour les participants des catégories les moins favorisées. Ainsi, le stress perçu était associé au risque incident de PA élevée dans les PCS moyenne et basse (avec un gradient croissant) ainsi qu'au risque de diabète incident dans la PCS basse. Il était également associé à l'EIM chez les chômeurs et l'hypothèse d'un effet pour les participants de la PCS basse, non significatif par manque de puissance, semblait vraisemblable. Enfin, la dépression était associée à un score de risque de maladie coronarienne plus important dans les CSP moyenne et basse. De plus, la prise en compte de facteurs de risque biomédicaux ou comportementaux dans les modèles ne semblait pas diminuer substantiellement les associations.

Les relations retrouvées pouvaient toutefois dépendre du sexe des participants. Ainsi, l'effet du stress perçu sur la PA élevée n'était significatif que chez les femmes tandis que celui de la dépression sur le risque de maladie coronarienne n'était significatif que chez les hommes. Dans ce dernier cas, pour les femmes, l'association était significative dans les PCS élevée et moyenne mais l'interaction entre dépression et PCS n'était pas significative. Cependant, ces résultats sont préliminaires et méritent d'être confirmés par des analyses supplémentaires.

IV.2. Synthèse des forces et limites

Outre les forces et limites spécifiques à chaque étude, plusieurs aspects généraux peuvent être soulignés. En premier lieu, la taille des échantillons était assez grande pour permettre d'étudier les interactions entre facteurs psychologiques et PCS et d'effectuer des analyses stratifiées. De plus, un grand nombre de covariables appartenant à des domaines différents ont pu être pris en compte dans les modèles multivariés. Enfin, la mesure de stress comme celle de la symptomatologie dépressive reposaient sur des échelles validées.

En ce qui concerne les limites, un seul indicateur de PSE a été utilisé et aucune donnée rétrospective sur l'emploi n'était disponible. Certaines autres variables comme la

qualité de l'alimentation ou l'activité physique étaient manquantes ou mesurées de façon imprécise. Il faut également évoquer qu'une taille d'échantillon conséquente peut donner des résultats significatifs sans préjuger de la pertinence clinique de l'effet retrouvé. Enfin, les trois premières études étaient basées sur un recrutement commun, celui du Centre IPC et étaient donc soumises aux mêmes potentiels biais de sélection. L'étude n° 4 était également basée sur des données recueillies dans le cadre des centres d'examen de santé mais les sujets étaient convoqués spécialement dans l'optique d'une recherche et pour être représentatifs de la population générale en âge, sexe et PSE. D'autre part le bassin de population était élargi à 22 centres répartis dans 19 départements.

Avant d'évoquer d'autres hypothèses explicatives de l'effet modérateur de la PCS, on ne peut pas écarter celle d'un biais de sélection différentiel entre les individus, selon leur PCS. De par leurs ressources financières plus limitées, les individus des PCS les plus basses pourraient avoir été particulièrement intéressés par un examen de santé en raison de son caractère gratuit. A l'inverse, les personnes des PCS les plus élevées ont, tant par leur connaissances (notion de littératie en santé) que leurs ressources financières, davantage accès au système de santé. Cette population pourrait donc être encore plus attentive à sa santé, par rapport aux individus des PCS les plus basses. Cependant, il faut noter que les résultats étaient comparables dans la recherche effectuée à partir des données de la cohorte Gazel (voir Annexe J), alors que la population était très différente et que les mêmes biais potentiels de sélection ne s'appliquaient pas.

IV.3. Hypothèses explicatives

IV.3.1. Hypothèses explicatives concernant le rôle modérateur de la position socio-économique

IV.3.1.1. Proposition d'un modèle explicatif

Les hypothèses pour expliquer un effet modérateur de la PSE peuvent se répartir en deux catégories : celles qui concernent une différence qualitative dans les facteurs psychologiques sous-jacente à la mesure effectuée et celles qui se basent sur la réaction différente à ces facteurs. Un modèle utile sur lequel appuyer ces hypothèses est celui de la

reserve capacity (ou capacité de réserve²) développé par Gallo et Matthews [363] pour rendre compte des liens entre stress, PSE et santé physique. Au sein de ce modèle, la capacité de réserve désigne une banque de ressources dont dispose les individus pour faire face au stress. Cette banque se compose à la fois d'éléments tangibles (par ex. moyens financiers), interpersonnels (par ex. support social) et intrapersonnels (par ex. optimisme ou contrôle perçu) qui sont en quantité plus réduite chez les personnes de PSE basse. La raison peut en être double : soit ces individus sont exposés à davantage de situations durant leur vie qui requièrent l'utilisation de ces ressources, soit leur environnement les empêche de développer et de reconstituer celles-ci. En simplifiant ce modèle et l'étendant à d'autres facteurs psychologiques que le stress, on peut proposer un schéma explicatif (voir Figure 15) qui aide à rendre compte des résultats observés.

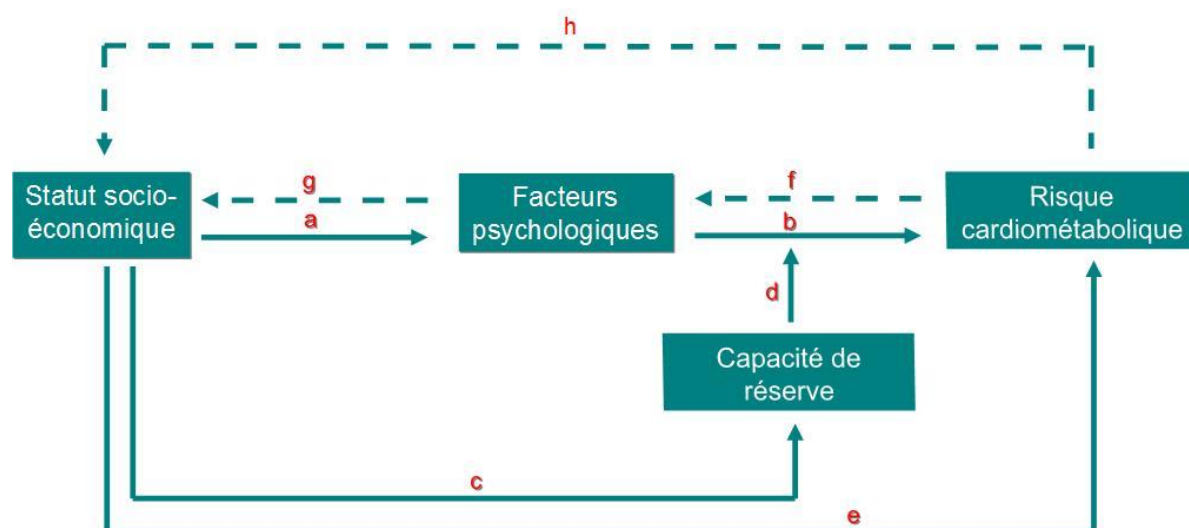


Figure 15. Modèle explicatif des relations entre facteurs psychologiques, risque cardiométabolique et position socio-économique

La flèche **a** correspond à l'influence directe de la PSE sur les facteurs psychologiques (par ex. plus d'événements de vie stressants chez les catégories plus basses). La flèche **b** indique un effet des facteurs psychologiques sur le risque cardio-métabolique, qu'il soit par

² Une seule traduction en français du terme a été retrouvée dans une expertise collective [537] de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

l'intermédiaire de facteurs comportementaux (par ex. consommation de tabac) ou directement biologiques (par ex. hausse de la PA). La flèche **c** correspond à l'effet de la PSE sur la capacité de réserve, qui va être un facteur modérateur (flèche **d**) de l'association entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique. La flèche **e** indique un effet possible direct de la PSE sur le risque cardio-métabolique (par ex. expositions professionnelles à des produits chimiques). Les autres flèches représentent des cas de causalité inverse. Il s'agit d'un effet du risque cardio-métabolique sur les facteurs psychologiques (flèche **f**, par ex. dépression après une maladie coronarienne), d'un effet de ces facteurs sur la PSE (flèche **g**, par ex. perte de son emploi après une dépression) ou d'un effet direct du risque cardio-métabolique sur la PSE (flèche **h**, par ex. diminution des revenus à cause d'un diabète). Il doit être noté que les flèches **e**, **f** et **h** ne sont pas comprises dans le modèle de Gallo et Matthews de 2010 qui se focalise sur la composante psychosociale.

IV.3.1.2. Effet direct de la position socio-économique sur les facteurs psychologiques

Comme on l'a déjà évoqué précédemment (voir section I.3.3.1 et discussions des études n° 1, n° 2 et n° 3 concernant le stress), les facteurs psychologiques peuvent être de fréquence et de nature différentes selon la PSE (flèche **a**). Ainsi, des individus avec une PSE moins favorisée sont davantage exposés à des événements de vie négatifs, au stress chronique ou à la dépression. Ils sont également plus soumis au *job strain* ou, dans le cas de chômeurs par ex., exposés à des stressors spécifiques. Des études montrent également que des événements ambigus peuvent être interprétés comme plus stressants chez des personnes de PSE plus basse. Cependant, l'hypothèse que nos résultats soient basés sur une « quantité » de stress plus importante chez ces derniers est moins probable puisque les effets étaient visibles pour un niveau de l'échelle de stress perçu identique dans tous les groupes. La même remarque s'applique à l'étude sur la symptomatologie dépressive.

Une différence de « qualité » de stress au contraire, ne peut pas être écartée comme mécanisme potentiel, compte tenu des recherches qui montrent un effet particulièrement délétère sur le risque cardio-métabolique de certains stressors (par ex. *job strain*).

IV.3.1.3. Effet indirect de la position socio-économique sur les facteurs psychologiques

Le concept de capacité de réserve permet d'envisager plusieurs explications pour comprendre un effet plus important sur la santé d'un niveau identique de stress ou de dépression. En effet, que ce soit par manque de ressources matérielles et de relations sociales ou par des caractéristiques individuelles, les personnes de PSE moins favorisée pourrait

présenter une vulnérabilité particulière à des facteurs psychologiques. Cela rejoint des hypothèses comme celle de l'effet *buffer* (ou *tampon*) qui semble montrer que le support social, au-delà de son effet propre sur la santé, réduit l'impact d'un événement stressant [538]. De même, des études ont montré qu'un niveau faible de résilience, c'est-à-dire la capacité à maintenir ou retrouver la santé mentale en dépit de l'adversité [539], était associé à un risque accru de diabète [540] ou d'HTA [541]. Cette vulnérabilité, dans le cas du risque cardio-métabolique, pourrait donc se traduire par des comportements moins appropriés ou directement par des voies biologiques.

IV.3.1.4. Hypothèses comportementales

En premier lieu, les participants de PSE plus basse présentent un suivi médical moins efficace, même dans les pays avec un accès égal aux soins. Cela pourrait potentialiser certains comportements de *coping* déjà délétères comme le report d'une consultation médicale ou l'adhérence à un traitement [62]. Cependant, nos études sur la PA élevée et le diabète reposaient sur un critère de jugement correspondant à la fois à une mesure et à la prise d'un médicament, ce qui permettait en théorie de considérer les participants avec une pathologie incidente au cours du suivi mais sans traitement ou avec une prescription non correctement respectée. Toutefois, on peut envisager que les participants de PCS plus élevées, éventuellement pré-diabétiques à l'inclusion, respectent davantage des règles hygiéno-diététiques et n'apparaissent pas diabétiques au cours du suivi, au contraire des participants de PCS moins favorisées qui deviennent diabétiques.

Au-delà du recours aux soins, d'autres comportements à risque pourraient expliquer les résultats obtenus. Si la consommation excessive d'alcool, le statut tabagique ou l'activité physique régulière ont été inclus dans les modèles statistiques sans réduire la force des associations, il n'est pas possible d'exclure un biais de mesure. Par exemple, si le tabac est un facteur de confusion ou médiation dans la relation entre stress et risque cardio-métabolique et qu'il existe un biais de mesure différentiel selon la PCS (dans le cas où la consommation de tabac est recueillie de façon plus précise dans les catégories les plus élevées), il pourrait exister un effet persistant après ajustement sur ce comportement chez les ouvriers alors qu'il disparaît chez les cadres. Toutefois, les résultats de nos études ne montrent pas d'effet du stress chez les cadres, même avant ajustement sur les facteurs de risque comportementaux. Cependant, une autre possibilité pour rendre compte de nos observations serait que la consommation de tabac ne soit un facteur de confusion/médiation que pour les PCS les plus basses (par ex. si les ouvriers plus stressés fument plus mais pas les cadres) et qu'un biais de

mesure, différentiel ou non, empêche de prendre en compte correctement ce comportement de santé.

De plus, il n'a pas été possible de considérer par exemple la qualité de l'alimentation ni celle du sommeil. Ces deux comportements étant à la fois associés au stress (ou à la dépression) et au risque cardio-métabolique, il serait pertinent de pouvoir les considérer dans des futures études, d'autant que les autres recherches les prennent rarement en compte dans leurs propres modèles. Or, concernant l'alimentation, la prise en compte de variables composant le syndrome métabolique pourrait ne pas suffire à considérer tous ses effets, qui pourraient emprunter d'autres voies non mesurées (par ex. inflammation).

IV.3.1.5. Hypothèses biologiques

Plusieurs hypothèses biologiques peuvent être envisagées pour expliquer les résultats obtenus. En effet, de nombreux mécanismes ont été proposés pour rendre compte d'un effet délétère de facteurs psychologiques, en particulier le stress ou la dépression, ainsi que d'une PSE basse, sur le risque cardio-métabolique. On peut notamment citer l'activation du SNA ou de l'axe HHS, l'inflammation, une dysfonction endothéliale³ ou de la coagulation [62,329,357,543-546]. De plus, certains de ses mécanismes sont communs aux deux ou montrent un effet synergique.

Ainsi, des expériences de stress mental en laboratoire ont montré qu'une réactivité CV accrue (PA et fréquence cardiaque notamment) et surtout qu'un retour moins rapide des paramètres CV à leur niveau de base étaient associés à long terme avec un plus grand risque CV [62,547,548]. Or ce retour aux paramètres d'origine est également plus long chez les personnes de PSE plus basse [549]. De plus, une étude a rapporté que la réactivité CV était davantage associée à la progression de l'athérosclérose chez les individus de PSE basse [550]. Si la réponse à un stress aigu témoigne vraisemblablement dans ce cas d'un mécanisme nocif s'il se répète au long cours, sa nature exacte reste indéterminée. Ce mécanisme pourrait passer par des voies biologiques (notamment le SNA [548], l'inflammation [551] ou une dysfonction endothéliale [552]) de façon directe ou impliquer un comportement ou une attitude délétère (par ex. rumination).

D'autres études qui concernaient des potentiels médiateurs biologiques de l'association entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique ont également retrouvé une

3 La dysfonction endothéliale correspond à une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium de l'intima, un phénomène associé notamment à l'athérosclérose [542].

interaction avec la PSE. Ainsi, Kunz-Ebrecht et coll. [553] ont montré que le stress professionnel induisait une activation neuroendocrine, mesurée par le taux de cortisol, de façon plus prononcée parmi les individus de PSE basse. De façon parallèle, la recherche de Schreier et coll. [554] suggère que la PSE familiale modère l'effet du stress d'un environnement chaotique sur le profil inflammatoire d'adolescents : le stress familial était positivement associé avec le niveau d'inflammation lorsque la PSE était plus basse.

Quelques travaux d'imagerie cérébrale fonctionnelle et anatomique permettent également d'envisager l'intégration des facteurs psychologiques, de la PSE et des conséquences biologiques de leur interaction via l'activité de certaines régions cérébrales. Chez l'adulte jeune, l'amygdale cérébrale joue un rôle majeur dans la détection de signaux environnementaux et sociaux de menace. Ces recherches ont notamment rapporté une réactivité accrue de l'amygdale à la présentation de visages menaçants chez des adultes évaluant le rang social perçu de leurs parents comme bas [555] ainsi que chez des adolescents dont la famille avait une PSE objectivement plus faible [556]. La réactivité amygdalienne a été associée à la réactivité CV [557] évoquée ci-dessus mais également à l'EIM [558]. De même, une région du cortex cingulaire située en avant du genou du corps calleux, le cortex cingulaire antérieur périgénual, apparaît comme plus petit chez les individus qui se considèrent plus bas sur l'échelle sociale [506]. Cette région joue un rôle clef dans la régulation émotionnelle [559]. Or l'activité plus importante de cette zone cérébrale a également été associée à une réactivité CV [560], un taux de marqueurs inflammatoires et une athérosclérose préclinique augmentés [561]. Enfin, une étude récente a montré que l'activité d'une région du cortex préfrontal, immédiatement adjacente au cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorso-médian, était à la fois associée à une PSE mesurée subjectivement mais également à la réponse inflammatoire face à un stress social [562].

Ces recherches étaient transversales et effectuées en laboratoire mais elles suggèrent que certaines régions cérébrales pourraient être particulièrement impliquées dans l'interaction entre facteurs psychologiques et PSE.

IV.3.1.6. Autres explications

Compte-tenu du modèle indiqué, d'autres mécanismes pourraient expliquer les résultats mis en évidence. En premier lieu, comme il a déjà été mentionné dans les discussions des études n° 1 et n° 2, des nuisances professionnelles spécifiques à certaines PCS (par ex. exposition à des substances chimiques, au bruit ou à des horaires décalés) pourraient

être à la fois liées au facteur psychologique (flèche **a**) et de façon directe au risque cardio-métabolique (flèche **e**). Il faudrait toutefois, pour expliquer l'interaction avec la PCS, que ce soit vrai uniquement ou de façon plus marquée chez les individus de PCS basse. De plus, ce mécanisme n'expliquerait pas l'effet du stress perçu sur l'athérosclérose chez les chômeurs, sauf à considérer qu'ils étaient davantage susceptibles d'être exposés aux nuisances lors de leur emploi. Si le nombre de sujets était suffisant, une analyse dans cette population, stratifiée selon la PCS de leur dernier emploi permettrait de répondre partiellement à la question. Une autre possibilité serait de considérer des catégories d'emploi plus détaillées parmi les PCS moyenne ou basse. Sur le même mécanisme, on peut envisager qu'une alimentation ou un sommeil non optimaux sont liés à des PCS particulières et majorent à la fois facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique.

Dans la même éventualité d'une cause commune directe entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique et qui serait plus importante parmi les individus de PCS basse, on peut, en reprenant l'exemple du stress perçu, évoquer des événements de vie traumatisants ou des types de personnalité, à condition qu'ils agissent sur le risque cardio-métabolique directement (c'est-à-dire sans passer par un effet du stress) mais qu'ils soient également responsables d'un niveau de stress perçu plus élevé. Une autre illustration serait celle d'un gène plus fréquent chez les individus de PSE basse et qui induirait une sensibilité au stress et une susceptibilité au risque cardio-métabolique.

En second lieu, dans le cas d'une causalité inverse, le risque cardio-métabolique pourrait par exemple induire un stress ou une dépression de façon différente selon la PSE (flèche **d** et **f**). Dans les travaux de cette thèse, plusieurs méthodes ont tenté de réduire ce biais. Premièrement, les études longitudinales ont exclu des analyses principales les individus avec une PA élevée ou un diabète à la première visite. De plus, dans le cas de l'étude transversale sur l'athérosclérose, les participants étaient sans atteintes cliniques et ne connaissaient donc a priori pas leur niveau d'EIM. Les analyses ont également dans ces trois cas été ajustées sur la majorité des composants du risque cardio-métabolique ainsi que sur une mesure de l'état de santé perçu. L'étude n° 4 est davantage sujette au risque de biais de causalité inverse. En effet, même si les individus les plus malades (c'est-à-dire ceux avec un antécédent de maladie CV) ont été exclus, il est envisageable qu'un risque prédit de maladie coronarienne plus grand soit lié à des symptômes dépressifs plus importants parmi les participants de PSE plus basse.

IV.3.1.7. Cas particulier des associations négatives chez les individus de profession et catégorie socioprofessionnelle élevée

Si l'association positive entre stress ou dépression et risque cardio-métabolique chez les individus de PCS basse ou au chômage est compatible avec l'effet délétère attendu de ces facteurs, l'association négative entre stress perçu et incidence du diabète dans la PCS élevée est plus difficile à interpréter. Néanmoins des effets « paradoxaux » similaires ont été décrits dans la littérature sur les liens entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique (par ex. [399]) ainsi que dans notre analyse transversale précédemment publiée entre stress perçu et PA élevée [405]. De plus, symptômes dépressifs et risque d'événements CV étaient également associés négativement chez les individus de grade élevé dans la recherche de notre groupe, entreprise à partir des données de la cohorte Gazel (voir Annexe J) Toutefois, dans cette dernière étude, des analyses de sensibilité semblaient indiquer que l'association négative était moins robuste que celle, positive, retrouvée pour les personnes du grade le plus bas. Cela était également le cas dans l'étude sur stress perçu et diabète. Par ailleurs, aucun des autres travaux de cette thèse ne retrouvait d'association négative parmi les individus de PCS élevée.

Une telle relation entre stress perçu et diabète pourrait être expliquée par l'hypothèse d'une relation non linéaire entre stress et santé physique. En d'autres termes, des variations du niveau de stress n'entraîneraient pas les mêmes effets sur la santé en fonction du niveau de stress lui-même. De tels effets ont déjà été décrits sur les comportements de santé et notamment sur l'observance. Ainsi, un niveau minimal de stress perçu serait optimal tandis qu'avoir un niveau de stress perçu très bas ou très élevé serait délétère. Par exemple, une étude de Seery et coll. [563] a montré une relation quadratique entre adversité cumulée au cours de la vie et divers critères de santé mentale ou de bien-être, de telle sorte que les individus les moins à risque étaient ceux qui rapportaient un niveau moyen d'adversité. Un résultat similaire pourrait être envisagé si les participants de PCS élevée, avec un niveau de stress en moyenne plus faible, se situaient sur la partie « descendante » d'une courbe en U liant stress perçu et diabète. Au contraire, les participants de PCS basse, avec un niveau de stress perçu plus élevé, se situeraient dans ce cas sur la partie « ascendante » d'une telle courbe. Cependant, les analyses effectuées semblaient indiquer que la relation entre stress perçu et incidence du diabète ne s'écartait pas de la linéarité, ce qui invaliderait cette hypothèse.

IV.3.2. Hypothèses explicatives concernant le rôle modérateur du sexe

Des hypothèses explicatives dans les discussions de la première étude (voir section II.2.4) et de la dernière étude (voir section III.3.3) ont déjà été mentionnées pour tenter de comprendre un éventuel effet modérateur du sexe. Compte tenu de la non répliation d'une telle interaction dans chaque étude, il est possible que le facteur psychologique ou que le critère de jugement considéré soit déterminant.

Dans le cas des événements CV, la littérature rapporte parfois un effet délétère du stress professionnel plus important chez les hommes [102] ou chez les femmes [222,564]. Toutefois, dans la méta-analyse de 13 études de l'IPD-Work Consortium [390] en 2012 (voir section I.2.3.5), les associations entre stress professionnel et maladies coronariennes étaient comparables quel que soit le sexe. De plus, parmi les quatre méta-analyses de l'année 2015 portant sur l'association entre stress professionnel et maladies coronariennes [203,204] ou AVC [205,206], celles qui stratifiaient par ce facteur ne retrouvaient pas d'interaction significative [203,206].

En ce qui concerne d'autres facteurs psychologiques, une étude a montré un effet plus robuste chez les hommes de la détresse psychologique sur le risque de maladie coronarienne [317]. Au contraire, le stress perçu et la mortalité par AVC n'étaient associés significativement que chez les femmes [182], ainsi que le manque de contrôle dans la vie privée et maladie coronarienne [565]. Dans le cas de la dépression, les méta-analyses les plus récentes n'ont jamais retrouvé le sexe comme facteur d'interaction, bien que quelques résultats hétérogènes le suggèrent. En effet, la dépression a été associée à la mortalité CV uniquement chez les hommes dans certaines recherches [566-568] mais également à l'incidence de maladies cardiaques seulement chez les femmes dans des études [569,570] prospectives portant sur des populations âgées.

Les études qui ont examiné un lien entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique n'ont rapporté que rarement un effet spécifique pour l'un des sexes. Outre les travaux déjà mentionnés dans le cas de l'HTA (voir chapitre II.2) ou du diabète (voir chapitre II.3), des recherches sur stress perçu et obésité incidente [191] ou augmentation de l'IMC [571] ont indiqué une association positive uniquement dans la population féminine. Au contraire, les méta-analyses sur dépression et obésité [284,285] ne retrouvaient pas d'interaction avec le sexe. Enfin, dans le cas du syndrome métabolique, le stress professionnel était associé négativement chez les femmes dans une étude [399] tandis qu'une tendance à la

significativité ($p=0,07$) était retrouvé pour un effet plus important de la dépression chez les femmes dans la méta-analyse de Pan et coll. [286]

Comme on l'a déjà évoqué (voir section II.2.1), en plus de leurs différences biologiques, chaque sexe présente un rôle social qui semble déterminer une tendance à être exposé à des types de stress spécifiques et influencer la manière dont les individus vont réagir. En ce qui concerne les réponses physiologiques, il a été proposé par Marianne Frankenhaeuser et coll. au début des années 1980, que leur ampleur puisse dépendre également du type de sollicitation exercée par l'environnement. Selon cette théorie, par exemple, les hommes réagiraient avec une intensité plus importante si cette demande extérieure correspond au « domaine de compétence » associé au rôle masculin. Des tests effectués en laboratoire semblent corroborer cette hypothèse. Ainsi, des tâches perçues comme demandant de la compétitivité pour réussir suscitaient une hausse plus importante de la PA systolique et activation plus importante de l'axe HHS chez les hommes. Au contraire, des tâches qui requerraient une attention sur les émotions d'autrui provoquaient des réactions (en termes de fréquence cardiaque et de cortisol) plus importantes chez les femmes. Cependant, les données disponibles en utilisant des méthodes ambulatoires, c'est-à-dire hors d'un test en laboratoire, sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure à un effet similaire [456]. Un potentiel rôle du sexe comme modérateur de l'association entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique pourrait donc exister mais le faisceau de preuves actuel est trop mince pour en tirer de réelles conclusions.

Enfin, les différences observées entre hommes et femmes concernant les effets modérateurs de la PCS, et notamment les divergences observées entre les études n° 1 (effet modérateur chez les femmes uniquement) et n° 4 (effet modérateur chez les hommes uniquement) pourraient s'expliquer par des différences méthodologiques. Dans le cas de la PA élevée (étude n° 1), la présence de l'effet modérateur uniquement chez les femmes contraste avec l'effet modérateur observé quel que soit le sexe dans les analyses transversales [405]. Outre les hypothèses avancées dans la discussion de l'étude n° 1 (voir section II.2.4.3), il est possible que l'exclusion des sujets présentant une PA élevée à l'inclusion ait sélectionné des sujets peu sensibles aux effets à court terme du stress sur la PA. La différence entre hommes et femmes pourrait ainsi être expliquée paradoxalement par une plus grande sensibilité des hommes à ces effets à court terme, et donc à leur exclusion de l'étude longitudinal. Cela expliquerait le résultat obtenu dans l'étude n° 4.

IV.4. Perspectives

IV.4.1. Perspectives de recherches

Les perspectives de recherche envisagées peuvent être regroupées en deux catégories. D'une part, certaines pourraient essayer de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans les résultats déjà obtenus sur le stress ou la dépression. A ce titre, la prise en compte, comme indiqué dans le chapitre précédent, de données sur l'alimentation ou le sommeil ainsi des dosages de cortisol ou des paramètres de l'inflammation, pourraient constituer des pistes pertinentes. La réplication des études transversales dans des projets longitudinaux qui pourraient incorporer des mesures répétées de facteurs psychologiques, comportementaux et biomédicaux paraît également indispensable pour mieux comprendre la dynamique de ces associations. Par exemple, si un ajustement sur les facteurs de risque traditionnels à l'inclusion ne modifiait pas les résultats de l'étude n° 2 concernant le diabète incident, l'hypothèse que l'effet du stress à l'inclusion était médiatisé par l'évolution de facteurs de risque de diabète (par ex. obésité) au cours du suivi n'a pas été testée.

En parallèle, des études plus qualitatives pourraient permettre de préciser si des différences existent dans les types de stress ou dans leur durée, selon le sexe ou la PCS, que l'échelle de Cohen ne peut pas révéler. L'ajout de questions sur le *coping* ou le support social des sujets permettrait aussi de connaître de façon plus précise d'éventuels mécanismes mis en jeu, y compris le rôle de facteurs protecteurs. Ainsi, les groupes sociaux les plus à risque seraient mieux définis pour permettre notamment la mise en place d'interventions ciblées (voir section suivante IV.4.2).

L'autre catégorie concerne l'élargissement des recherches à d'autres facteurs que le stress ou la dépression et à d'autres indicateurs de PSE que la PCS. Il serait particulièrement intéressant de savoir si un tel effet modérateur est retrouvé dans le cas de facteurs considérés plutôt comme « protecteurs » du risque cardio-métabolique et dans quelles conditions. Ainsi, les facteurs psychologiques protecteurs pourraient être associés uniquement, ou plus fortement, avec un risque CV plus faible chez les individus de PSE les plus élevées, comme dans l'étude déjà mentionné sur le lien entre sens de la cohérence et risque de maladie coronarienne (voir section I.4.1.2) [393]. Au contraire, il serait également possible qu'un facteur du même type ne soit avant tout bénéfique que chez les personnes de PSE défavorisée [572]. La prise en compte d'autres indicateurs de PSE que la PCS (par ex. niveau d'éducation ou revenus) et notamment la comparaison, au sein des mêmes études, de leur potentiel effet

modérateur, permettrait également de savoir à quel point les résultats obtenus dépendent des inégalités socioprofessionnelles en elles-mêmes ou s'ils peuvent être étendus à toute mesure de la PSE.

Quoiqu'il en soit, les travaux de cette thèse incitent à prendre en compte de façon systématique un éventuel rôle modérateur de la PSE lorsque l'association entre un facteur psychologique et un facteur de risque cardio-métabolique ou un événement CV est étudiée. De plus, des données déjà recueillies pourraient être ré-analysées afin de rechercher une telle interaction qui ne l'aurait pas été précédemment, notamment dans le cas de résultats négatifs.

IV.4.2. Perspectives d'applications en santé publique et pratique clinique

Certaines interventions, qu'elles soient psychologiques, pharmacologiques ou mixtes, ont été testées afin de vérifier si leurs effets sur le stress ou la dépression pourraient également avoir un rôle sur l'incidence de maladies CV. Cependant, elles concernaient le plus souvent des patients ayant déjà eu un événement CV. Les résultats obtenus étaient globalement peu concluants à propos de l'efficacité préventive d'un traitement antidépresseur sur la récurrence de maladies CV, malgré quelques résultats positifs dans le cas de psychothérapies [58,573]. Une méta-analyse de 2014 indiquait également un effet de ces dernières sur le risque de mortalité CV mais les facteurs psychologiques considérés étaient aussi bien l'anxiété que le stress ou la dépression [574]. Dans le cas du stress, un essai randomisé récent a rapporté, chez des patients coronariens, un risque d'événements CV moindre dans le cas d'une formation à la gestion du stress par rapport à une prise en charge classique seule, constituée notamment d'activité physique et de conseils nutritionnels [575]. Quelques travaux se sont également penchés sur l'effet d'interventions pour diminuer le stress professionnel [576,577]. Les résultats semblent indiquer une amélioration de facteurs de risque biomédicaux mais certaines de ces interventions comprenaient également des exercices d'activité physique.

Les études qui ont testé des interventions sont donc peu nombreuses ou présentent une hétérogénéité importante. Les résultats des travaux de cette thèse suggèrent qu'il pourrait être plus efficace de cibler une population particulièrement vulnérable, c'est-à-dire les individus avec un PSE basse. Si de telles interventions montraient des résultats probants, des politiques de santé publique à plus large échelle pourraient être mises en place, afin d'améliorer la santé psychique dans ces populations et ainsi diminuer leur risque CV.

De plus, au-delà de toute intervention, une surveillance accrue de facteurs psychologiques comme le stress ou la dépression pourrait être proposée, en particulier chez les personnes de PCS basse. En cas de niveaux élevés, des examens médicaux plus réguliers ou plus poussés pourraient être effectués (par ex. mesure de l'athérosclérose préclinique). Au niveau individuel, la prise en compte de la synergie entre facteurs psychologiques et PCS pourrait également permettre une meilleure stratification du risque cardio-métabolique. Plus généralement, et indépendamment des mécanismes explicatifs éventuels, nos résultats invitent à ne pas sous-estimer le risque CV associé au stress et à la dépression dès lors que ceux-ci sont rapportés par une personne en situation de précarité ou de faible PCS.

Références

1. Burg MM, Pickering TG. The Cardiovascular System. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 37–46.
2. World Health Organization (WHO). Causes of death 2008 [Internet]. 2008 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf
3. Insee. Principales causes de décès en 2013 [Internet] (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205
4. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:276–89.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38-60.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016;ehw106.
7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:115–26.
8. Inserm. AVC - Accident vasculaire cérébral [Internet]. 2013 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>
9. Santé publique France. Les cardiopathies ischémiques [Internet]. 2016 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>
10. World Health Organization (WHO). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. 2009 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
11. National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-datafiles [Internet]. 2013 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.cdc.gov/nchs/nvss/deaths.htm>
12. Kessler T, Erdmann J, Schunkert H. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *Curr. Cardiol. Rep.* 2013;15:368.
13. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2975–81.

14. World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk [Internet]. 2007 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/
15. World Health Organization (WHO). WHO 2008–2013 Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases [Internet]. 2008 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_action_plan_en.pdf
16. World Health Organization (WHO). Global status report on non communicable diseases 2010 [Internet]. 2010 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
17. Kannel WB, Vasan RS, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? *Hypertension*. 2003;42:453–6.
18. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle [Internet]. 2005 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240712/en/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-d-hypertension-arterielle-essentielle-actualisation-2005-dossier-de-presse
19. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets J-B, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J. Hypertens*. 2011;29:43–50.
20. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2012;19:213–20.
21. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568–77.
22. Fédération Française des Diabétiques. Qu'est-ce que le diabète ? Type 2, type 1, définition, symptômes, causes, traitements, complications. [Internet] (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.afd.asso.fr/diabete>
23. Haute Autorité de Santé (HAS). Actes et Prestations - ALD N° 8 « Diabète de type 1 et diabète de type 2 » [Internet]. 2014 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_diab_actualis__3_juillet_07_2007_07_13__1_1_43_37_65.pdf
24. World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet] (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
25. World Health Organization (WHO). Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. [Internet]. 2013 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/

26. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull. Epidémiologique Hebd.* 2014;30–31:493–9.
27. Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. *Bull. Epidémiologique Hebd.* 2006;10:69–71.
28. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet. Med.* 2011;28:583–9.
29. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1145–51.
30. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5.
31. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int. J. Public Health.* 2013;58:855–64.
32. Mendis S. The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010;53:10–4.
33. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ.* 1999;318:1460–7.
34. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22:1290–306.
35. Martikainen P, Bartley M, Lahelma E. Psychosocial determinants of health in social epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 2002;31:1091–3.
36. Egan M, Tannahill C, Petticrew M, Thomas S. Psychosocial risk factors in home and community settings and their associations with population health and health inequalities: a systematic meta-review. *BMC Public Health.* 2008;8:239.
37. Singh-Manoux A. Psychosocial factors and public health. *J. Epidemiol. Community Health.* 2003;57:553–6.

38. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:637–51.
39. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk : current opinion. *Swiss Med. Wkly.* 2012;142:w13502.
40. Celsus AC. *Traité de médecine.* Paris: Gautret M; 1838.
41. Harvey W. *On the Motion of the Heart and Blood in Animals.* New York, NY: P.F. Collier & Son; 1909-1914.
42. Heberden W. *Commentaries on the History and Cure of Diseases.* London: Payne and Foss; 1816.
43. Dembroski TM, Czajkowski SM. Historical and current developments in coronary-prone behavior. In: Siegman AW, Dembroski TM (Eds.), *In Search of Coronary-prone Behavior: Beyond Type A.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1989. p. 21–39.
44. Alberti FB. Angina Pectoris and the Arnolds: Emotions and Heart Disease in the Nineteenth Century. *Med. Hist.* 2008;52:221–36.
45. Williams JC. *Practical observations on nervous and sympathetic palpitation of the heart* London: John Churchill; 1852.
46. Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:1913–21.
47. Luban-Plozza B, Pöldinger W, Kröger F. *Psychosomatic Disorders in General Practice.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992.
48. Osler W. *Lectures on angina pectoris and allied states.* New York, NY: D. Appleton and Company; 1897.
49. Epstein FH. The epidemiology of coronary heart disease. *J. Chronic Dis.* 1965;18:735–74.
50. Angell M. Disease as a Reflection of the Psyche. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:1570–2.
51. Siegman AW, Smith TW. *Anger, Hostility, and the Heart.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1994.
52. Brainin M, Dachenhausen A. Psychosocial Distress, an Underinvestigated Risk Factor for Stroke. *Stroke.* 2013;44:305–6.
53. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–52.

54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–23.
55. Williams RB. Psychosocial and biobehavioral factors and their interplay in coronary heart disease. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008;4:349–65.
56. Williams PG, Smith TW, Gunn HE, Uchino BN. Personality and Stress: Individual Differences in Exposure, Reactivity, Recovery, and Restoration. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 231–46.
57. Bruchon-Schweitzer M, Boujut E. *Psychologie de la santé: concepts, méthodes et modèles* (2^{ème} édition). Paris: Dunod; 2014.
58. Lemogne C. [Coronary artery disease: a strong association with depression and job stress]. *Rev. Prat.* 2015;65:359–60.
59. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:1237–46.
60. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012;9:360–70.
61. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, Psychological and Chemical Triggers of Acute Cardiovascular Events: Preventive Strategies. *Circulation*. 2011;124:346–54.
62. Bekkouche NS, Holmes S, Whittaker KS, Krantz DS. Stress and the Heart: Psychosocial Stress and Coronary Heart Disease. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 385–98.
63. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu. Rev. Public Health.* 2005;26:469–500.
64. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1959;169:1286–96.
65. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. *Int. J. Cardiol.* 2001;79:245–51.
66. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2010;3:546–57.
67. Denollet J. Type D or not type D: that's the question. *Eur. Health Psychol.* 2012;14:58–63.
68. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Behav. Med.* 2012;43:299–310.

69. de Voogd JN, Sanderman R, Coyne JC. A meta-analysis of spurious associations between type D personality and cardiovascular disease endpoints. *Ann. Behav. Med.* 2012;44:136–7.
70. Grossarth-Maticek R, Eysenck HJ. Personality, stress and disease: description and validation of a new inventory. *Psychol. Rep.* 1990;66:355–73.
71. Coyne JC, Ranchor AV, Palmer SC. Meta-analysis of stress-related factors in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010.
72. Nabi H, Kivimäki M, Marmot MG, Ferrie J, Zins M, Ducimetière P, et al. Does personality explain social inequalities in mortality? The French GAZEL cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37:591–602.
73. Spielberger CD, Krasner SS, Solomon EP. The Experience, Expression, and Control of Anger. In: Janisse MP (Ed.), *Health psychology: Individual differences and stress*. New York, NY: Springer;1988. p. 89–108.
74. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA.* 2003;290:2138–48.
75. Abraham S, Shah NG, Diez Roux A, Hill-Briggs F, Seeman T, Szklo M, et al. Trait anger but not anxiety predicts incident type 2 diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:105–13.
76. Niaura R, Banks SM, Ward KD, Stoney CM, Spiro A, Aldwin CM, et al. Hostility and the metabolic syndrome in older males: the normative aging study. *Psychosom. Med.* 2000;62:7–16.
77. Ohira T, Diez Roux AV, Polak JF, Homma S, Iso H, Wasserman BA. Associations of anger, anxiety, and depressive symptoms with carotid arterial wall thickness: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom. Med.* 2012;74:517–25.
78. Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL, Kershaw KN, Longstreth WT, Sacco RL, et al. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke.* 2014;45:2318–23.
79. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:936–46.
80. Nabi H, Kivimäki M, Zins M, Elovainio M, Consoli SM, Cordier S, et al. Does personality predict mortality? Results from the GAZEL French prospective cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37:386–96.
81. Tindle HA, Chang Y-F, Kuller LH, Manson JE, Robinson JG, Rosal MC, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women’s Health Initiative. *Circulation.* 2009;120:656–62.
82. Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don’t worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur. Heart J.* 2010;31:1065–70.

83. Everson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Julkunen J, Tuomilehto J, et al. Hostility and Increased Risk of Mortality and Acute Myocardial Infarction: The Mediating Role of Behavioral Risk Factors. *Am. J. Epidemiol.* 1997;146:142–52.
84. Suls J. Anger and the heart: perspectives on cardiac risk, mechanisms and interventions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;55:538–47.
85. Consoli SM. Personnalité et maladies somatiques. In: Guelfi J-D, Hardy P (Eds.), *Les personnalités pathologiques*. Paris: Lavoisier; 2013. p. 256–63.
86. Deary IJ, Weiss A, Batty GD. Intelligence and Personality as Predictors of Illness and Death: How Researchers in Differential Psychology and Chronic Disease Epidemiology Are Collaborating to Understand and Address Health Inequalities. *Psychol. Sci. Public Interest.* 2010;11:53–79.
87. Jokela M, Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M. Personality traits as risk factors for stroke and coronary heart disease mortality: pooled analysis of three cohort studies. *J. Behav. Med.* 2014;37:881–9.
88. Munafò MR, Zettler JI, Clark TG. Personality and smoking status: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:405–13.
89. Kleinjan M, Vitaro F, Wanner B, Brug J, Van den Eijnden RJ, Engels RC. Predicting nicotine dependence profiles among adolescent smokers: the roles of personal and social-environmental factors in a longitudinal framework. *BMC public health.* 2012;12:1.
90. Shim U, Oh JY, Lee H, Sung YA, Kim HN, Kim HL. Association between extraversion personality and abnormal glucose regulation in young Korean women. *Acta Diabetol.* 2014;51:421–7.
91. Roh SJ, Kim HN, Shim U, Kim BH, Kim SJ, Chung HW, et al. Association between blood lipid levels and personality traits in young Korean women. *PLoS One.* 2014;9:e108406.
92. Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, Artese A, Oshio A, Terracciano A. The five-factor model of personality and physical inactivity: A meta-analysis of 16 samples. *J. Res. Pers.* 2016;63:22–8.
93. Shipley BA, Weiss A, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Neuroticism, extraversion, and mortality in the UK Health and Lifestyle Survey: a 21-year prospective cohort study. *Psychosom. Med.* 2007;69:923–31.
94. Turiano NA, Pitzer L, Armour C, Karlamangla A, Ryff CD, Mroczek DK. Personality trait level and change as predictors of health outcomes: findings from a national study of Americans (MIDUS). *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2012;67:4–12.
95. Jokela M, Elovainio M, Nyberg ST, Tabák AG, Hintsala T, Batty GD, et al. Personality and risk of diabetes in adults: pooled analysis of 5 cohort studies. *Health Psychol.* 2014;33:1618–21.
96. Jokela M, Hintsanen M, Hakulinen C, Batty GD, Nabi H, Singh-Manoux A, et al. Association of personality with the development and persistence of obesity: a meta-analysis based on individual-participant data. *Obes. Rev.* 2013;14:315–23.

97. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: the association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol. Bull.* 2012;138:655–91.
98. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:100–10.
99. Avvenuti G, Baiardini I, Giardini A. Optimism's Explicative Role for Chronic Diseases. *Front. Psychol.* 2016;7:295.
100. Nabi H, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Korkeila J, Suominen S, Korkeila K, et al. Low pessimism protects against stroke: the Health and Social Support (HeSSup) prospective cohort study. *Stroke.* 2010;41:187–90.
101. Pressman SD, Cohen S. Does positive affect influence health? *Psychol. Bull.* 2005;131:925–71.
102. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:953–62.
103. Gale CR, Batty GD, Deary IJ. Locus of control at age 10 years and health outcomes and behaviors at age 30 years: the 1970 British Cohort Study. *Psychosom. Med.* 2008;70:397–403.
104. Bartone PT, Valdes JJ, Sandvik A. Psychological hardiness predicts cardiovascular health. *Psychol. Health Med.* 2015;1–7.
105. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RL, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K-T. Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence: evidence from the EPIC-Norfolk prospective cohort study. *Stroke.* 2007;38:1447–53.
106. Lindfors P, Lundberg O, Lundberg U. Sense of coherence and biomarkers of health in 43-year-old women. *Int. J. Behav. Med.* 2005;12:98–102.
107. Geyer S. Some conceptual considerations on the sense of coherence. *Soc. Sci. Med.* 1997;44:1771–9.
108. Tolmunen T, Lehto SM, Heliste M, Kurl S, Kauhanen J. Alexithymia is associated with increased cardiovascular mortality in middle-aged Finnish men. *Psychosom. Med.* 2010;72:187–91.
109. Jula A, Salminen JK, Saarijärvi S. Alexithymia: a facet of essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33:1057–61.
110. Grabe HJ, Schwahn C, Barnow S, Spitzer C, John U, Freyberger HJ, et al. Alexithymia, hypertension, and subclinical atherosclerosis in the general population. *J. Psychosom. Res.* 2010;68:139–47.
111. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:2335–42.

112. Murray AL, Booth T. Personality and physical health. *Curr. Opin. Psychol.* 2015;5:50–5.
113. Turiano NA, Chapman BP, Gruenewald TL, Mroczek DK. Personality and the Leading Behavioral Contributors of Mortality. *Health Psychol.* 2015;34:51–60.
114. Niaura R, Todaro JF, Stroud L, Spiro A, Ward KD, Weiss S. Hostility, the metabolic syndrome, and incident coronary heart disease. *Health Psychol.* 2002;21:588–93.
115. McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J. Psychiatry Neurosci.* 2005;30:315–8.
116. Le Moal M. Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32 Suppl 1:S3-9.
117. Hellems C. Stress, anxiété et processus d’ajustement face à un examen de statistique à venir. *L’Orientation scolaire et professionnelle.* 2004;33:141–70.
118. Lancry A. Incertitude et stress. *Le travail Humain.* 2007;70:289–305.
119. Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Low socioeconomic status and psychological distress as synergistic predictors of mortality from stroke and coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2013;75:311–6.
120. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet.* 2007;370:1089–100.
121. Kelly SJ, Ismail M. Stress and type 2 diabetes: a review of how stress contributes to the development of type 2 diabetes. *Annu. Rev. Public Health.* 2015;36:441–62.
122. Cohen S, Kessler RC, Gordon LU. Conceptualizing Stress and Its Relation to Disease. Meas. In Cohen S, Kessler RC, Gordon LU (Eds.), *Measuring stress: a guide for health and social scientists.* New York, NY: Oxford University Press; 1997. p. 3–28.
123. Harper D. Online Etymology Dictionary [Internet]. 2016 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.etymonline.com/index.php>
124. Osler W. The Lumleian Lectures on Angina Pectoris. *Lancet.* 1910;175:839–44.
125. Thurin J-M. Mécanismes d’ajustement au stress. EMC, Psychiatrie. 2008;5:1–13.
126. Bernard C. Leçons sur les phénomènes de la vie, communs aux animaux et aux végétaux. Paris: J.-B. Baillière et fils; 1885.
127. Goldstein DS. Adrenal Responses to Stress. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010;30:1433–40.
128. Selye H. *Stress without distress.* Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1974.
129. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief “letter” to the editor of *Nature*. *Stress.* 2012;15:472–8.

130. Lazarus R, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New-York, NY: Springer; 1984.
131. Smith CA, Kirby LD. The Role of Appraisal and Emotion in Coping and Adaptation. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 195–208.
132. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 2004;130:601–30.
133. Meyer A. The life chart and the obligation of specifying positive data in psychopathological diagnosis. In *Contributions to medical and biological research* New York, NY: Paul B. Hoeber; 1919. p. 1128–33.
134. Wolff HG. Life Stress and Cardiovascular Disorders. *Circulation.* 1950;1:187–203.
135. Hawkins NG, Davies R, Holmes TH. Evidence of psychosocial factors in the development of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1957;75:768–80.
136. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J. Psychosom. Res.* 1967;11:213–8.
137. Guillet L, Hermand D. Critique de la mesure du stress. *Année Psychol.* 2006;106:129–64.
138. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010;17:113–8.
139. Egido JA, Castillo O, Roig B, Sanz I, Herrero MR, Garay MT, et al. Is psycho-physical stress a risk factor for stroke? A case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012;83:1104–10.
140. Rutters F, Pilz S, Koopman AD, Rauh SP, Te Velde SJ, Stehouwer CD, et al. The association between psychosocial stress and mortality is mediated by lifestyle and chronic diseases: the Hoorn Study. *Soc. Sci. Med.* 2014;118:166–72.
141. Hendrickson CM, Neylan TC, Na B, Regan M, Zhang Q, Cohen BE. Lifetime trauma exposure and prospective cardiovascular events and all-cause mortality: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom. Med.* 2013;75:849–55.
142. Moore L, Meyer F, Perusse M, Cantin B, Dagenais GR, Bairati I, et al. Psychological stress and incidence of ischaemic heart disease. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28:652–8.
143. Andersen I, Diderichsen F, Kornerup H, Prescott E, Rod NH. Major life events and the risk of ischaemic heart disease: does accumulation increase the risk? *Int. J. Epidemiol.* 2011;40:904–13.
144. Clark AM. “It’s like an explosion in your life...”: lay perspectives on stress and myocardial infarction. *J. Clin. Nurs.* 2003;12:544–53.

145. Aalto A-M, Heijmans M, Weinman J, Aro AR. Illness perceptions in coronary heart disease. Sociodemographic, illness-related, and psychosocial correlates. *J. Psychosom. Res.* 2005;58:393–402.
146. Schoenberg NE, Drew EM, Stoller EP, Kart CS. Situating stress: lessons from lay discourses on diabetes. *Med. Anthropol. Q.* 2005;19:171–93.
147. Marshall IJ, Wolfe CDA, McKeivitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ.* 2012;345:e3953–e3953.
148. Rutters F, Pilz S, Koopman ADM, Rauh SP, Pouwer F, Stehouwer CDA, et al. Stressful life events and incident metabolic syndrome: the Hoorn study. *Stress* 2015;18:507–13.
149. Radi S, Lang T, Lauwers-Cancès V, Diène E, Chatellier G, Larabi L, et al. Job constraints and arterial hypertension: different effects in men and women: the IHPAF II case control study. *Occup. Environ. Med.* 2005;62:711–7.
150. Sparrenberger F, Fuchs SC, Moreira LB, Fuchs FD. Stressful life events and current psychological distress are associated with self-reported hypertension but not with true hypertension: results from a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health.* 2008;8:357.
151. Gallo LC, Roesch SC, Fortmann AL, Carnethon MR, Penedo FJ, Perreira K, et al. Associations of chronic stress burden, perceived stress, and traumatic stress with cardiovascular disease prevalence and risk factors in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sociocultural Ancillary Study. *Psychosom. Med.* 2014;76:468–75.
152. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1873–80.
153. Strodl E, Kenardy J. Psychosocial and non-psychosocial risk factors for the new diagnosis of diabetes in elderly women. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006;74:57–65.
154. Williams ED, Magliano DJ, Tapp RJ, Oldenburg BF, Shaw JE. Psychosocial stress predicts abnormal glucose metabolism: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Ann. Behav. Med.* 2013;46:62–72.
155. Bomhof-Roordink H, Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, Diamant M, Penninx BWJH. Associations between life stress and subclinical cardiovascular disease are partly mediated by depressive and anxiety symptoms. *J. Psychosom. Res.* 2015;78:332–9.
156. Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, Kivimäki M, Sumanen M, Koskenvuo K, et al. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart.* 2010;96:298–303.
157. Rich-Edwards JW, Mason S, Rexrode K, Spiegelman D, Hibert E, Kawachi I, et al. Physical and sexual abuse in childhood as predictors of early-onset cardiovascular events in women. *Circulation.* 2012;126:920–7.
158. Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. Myocardial infarction in parents who lost a child: a nationwide prospective cohort study in Denmark. *Circulation.* 2002;106:1634–9.

159. Kaprio J, Koskenvuo M, Rita H. Mortality after bereavement: a prospective study of 95,647 widowed persons. *Am. J. Public Health.* 1987;77:283–7.
160. Gallo WT, Bradley EH, Falba TA, Dubin JA, Cramer LD, Bogardus ST, et al. Involuntary job loss as a risk factor for subsequent myocardial infarction and stroke: findings from the Health and Retirement Survey. *Am. J. Ind. Med.* 2004;45:408–16.
161. Gallo WT, Teng HM, Falba TA, Kasl SV, Krumholz HM, Bradley EH. The impact of late career job loss on myocardial infarction and stroke: a 10 year follow up using the health and retirement survey. *Occup. Environ. Med.* 2006;63:683–7.
162. Twisk JW, Snel J, Kemper HC, van Mechelen W. Changes in daily hassles and life events and the relationship with coronary heart disease risk factors: a 2-year longitudinal study in 27-29-year-old males and females. *J. Psychosom. Res.* 1999;46:229–40.
163. Lindsay P, Norman D. *Traitement de l'information et comportement humain: une introduction a la psychologie.* Montréal: Editions Etudes Vivantes; 1980.
164. *Épictète. Manuel; trad. française par François Thurot.* Paris: Librairie Hachette et Compagnie; 1889.
165. Brown G, Harris T. *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women.* New York, NY: Free Press; 1978.
166. Monroe SM. Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008;4:33–52.
167. Anderson B, Wethington E, Kamarck TW. Interview Assessment of Stressor Exposure. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health.* New York, NY: Springer; 2011. p. 565–82.
168. Sarason IG, Johnson JH, Siegel JM. Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1978;46:932–46.
169. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, Coday M, Daviglius ML, Denburg NL, et al. Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e000687.
170. Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care.* 2007;30:872–7.
171. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1980;111:37–58.
172. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.* 1991;68:1171–5.
173. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke.* 1990;21:223–9.

174. Hagman M, Wilhelmsen L, Wedel H, Pennert K. Risk factors for angina pectoris in a population study of Swedish men. *J. Chronic Dis.* 1987;40:265–75.
175. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, Grønbaek M, Copenhagen City Heart Study. Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke.* 2003;34:856–62.
176. Ohlin B, Nilsson PM, Nilsson J-A, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2004;25:867–73.
177. Nielsen NR, Kristensen TS, Prescott E, Larsen KS, Schnohr P, Grønbaek M. Perceived stress and risk of ischemic heart disease: causation or bias? *Epidemiology.* 2006;17:391–7.
178. Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P, Grønbaek M. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168:481–91.
179. Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med.* 2009;7:53.
180. Blomstrand A, Blomstrand C, Ariai N, Bengtsson C, Björkelund C. Stroke incidence and association with risk factors in women: a 32-year follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open* 2014;4:e005173.
181. Novak M, Björck L, Giang KW, Heden-Ståhl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabet. Med.* 2013;30:e8-16.
182. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation.* 2002;106:1229–36.
183. Strodl E, Kenardy J, Aroney C. Perceived stress as a predictor of the self-reported new diagnosis of symptomatic CHD in older women. *Int. J. Behav. Med.* 2003;10:205–20.
184. Strodl E, Kenardy J. The 5-item mental health index predicts the initial diagnosis of nonfatal stroke in older women. *J. Womens Health.* 2008;17:979–86.
185. Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, JPHC Study Group. Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocr. J.* 2009;56:459–68.
186. Rod NH, Grønbaek M, Schnohr P, Prescott E, Kristensen TS. Perceived stress as a risk factor for changes in health behaviour and cardiac risk profile: a longitudinal study. *J. Intern. Med.* 2009;266:467–75.
187. Ford CD, Sims M, Higginbotham JC, Crowther MR, Wyatt SB, Musani SK, et al. Psychosocial Factors Are Associated With Blood Pressure Progression Among African Americans in the Jackson Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2016;29:913-24.

188. Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, Aggarwal NT, Beck T, Guo H, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke*. 2013;44:367–72.
189. Aggarwal NT, Clark CJ, Beck TL, Mendes de Leon CF, DeCarli C, Evans DA, et al. Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014;22:53–62.
190. Redmond N, Richman J, Gamboa CM, Albert MA, Sims M, Durant RW, et al. Perceived Stress Is Associated With Incident Coronary Heart Disease and All-Cause Mortality in Low- but Not High-Income Participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2:e000447.
191. Mouchacca J, Abbott GR, Ball K. Associations between psychological stress, eating, physical activity, sedentary behaviours and body weight among women: a longitudinal study. *BMC Public Health*. 2013;13:828.
192. Yu RHY, Ho SC, Lam CWK, Woo JLF, Ho SSY. Psychological factors and subclinical atherosclerosis in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Maturitas*. 2010;67:186–91.
193. Rozanski A, Gransar H, Kubzansky LD, Wong N, Shaw L, Miranda-Peats R, et al. Do psychological risk factors predict the presence of coronary atherosclerosis? *Psychosom. Med*. 2011;73:7–15.
194. Hernandez R, Allen NB, Liu K, Stamler J, Reid KJ, Zee PC, et al. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). *Prev. Med*. 2014;61:54–60.
195. Low CA, Matthews KA, Kuller LH, Edmundowicz D. Psychosocial predictors of coronary artery calcification progression in postmenopausal women. *Psychosom. Med*. 2011;73:789–94.
196. Carlsson AC, Starrin B, Gigante B, Leander K, Hellenius M-L, de Faire U. Financial stress in late adulthood and diverse risks of incident cardiovascular disease and all-cause mortality in women and men. *BMC Public Health*. 2014;14:17.
197. Tanne D, Goldbourt U, Medalie JH. Perceived family difficulties and prediction of 23-year stroke mortality among middle-aged men. *Cerebrovasc. Dis*. 2004;18:277–82.
198. Lee S, Colditz GA, Berkman LF, Kawachi I. Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S. women: a prospective study. *Am. J. Prev. Med*. 2003;24:113–9.
199. Diène E, Fouquet A, Esquirol Y. Cardiovascular diseases and psychosocial factors at work. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2012;105:33–9.
200. Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. *Adm. Sci. Q*. 1979;285–308.
201. Johnson JV, Hall EM. Job strain, work place social support, and cardiovascular disease: a cross-sectional study of a random sample of the Swedish working population. *Am. J. Public Health*. 1988;78:1336–42.

202. Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am. J. Public Health.* 1981;71:694–705.
203. Xu S, Huang Y, Xiao J, Zhu W, Wang L, Tang H, et al. The association between job strain and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Ann. Med.* 2015;47:512–8.
204. Kivimäki M, Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015;17:630.
205. Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, et al. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis. *Stroke.* 2015;46:557–9.
206. Huang Y, Xu S, Hua J, Zhu D, Liu C, Hu Y, et al. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology.* 2015;85:1648–54.
207. Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Ahola K, Alfredsson L, Bjorner JB, et al. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care.* 2014;37:2268–75.
208. Nyberg ST, Heikkilä K, Fransson EI, Alfredsson L, De Bacquer D, Bjorner JB, et al. Job strain in relation to body mass index: pooled analysis of 160 000 adults from 13 cohort studies. *J. Intern. Med.* 2012;272:65–73.
209. Fransson EI, Heikkilä K, Nyberg ST, Zins M, Westerlund H, Westerholm P, et al. Job strain as a risk factor for leisure-time physical inactivity: an individual-participant meta-analysis of up to 170,000 men and women: the IPD-Work Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2012;176:1078–89.
210. Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Casini A, Clays E, et al. Job Strain and Cardiovascular Disease Risk Factors: Meta-Analysis of Individual-Participant Data from 47,000 Men and Women. *PLoS ONE.* 2013;8:e67323.
211. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Public Health.* 2013;103:e61-71.
212. Babu GR, Jotheeswaran AT, Mahapatra T, Mahapatra S, Sr AK, Detels R, et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Occup. Environ. Med.* 2014;71:220-7.
213. Edwards EM, Stuver SO, Heeren TC, Fredman L. Job strain and incident metabolic syndrome over 5 years of follow-up: the coronary artery risk development in young adults study. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 2012;54:1447–52.
214. Cosgrove MP, Sargeant LA, Caleyachetty R, Griffin SJ. Work-related stress and Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Occup. Med.* 2012;62:167–73.
215. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care.* 2009;32:2230–5.

216. Eriksson A-K, van den Donk M, Hilding A, Östenson C-G. Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women. *Diabetes Care*. 2013;36:2683–9.
217. Huth C, Thorand B, Baumert J, Kruse J, Emeny RT, Schneider A, et al. Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Psychosom. Med.* 2014;76:562–8.
218. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Nyberg S, Jokela M, Virtanen M. Job strain and risk of obesity: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Obes.* 2015;39:1597–600.
219. Theorell T, Jood K, Järholm LS, Vingård E, Perk J, Östergren PO, et al. A systematic review of studies in the contributions of the work environment to ischaemic heart disease development. *Eur. J. Public Health*. 2016;26:470–7.
220. Pejtersen JH, Burr H, Hannerz H, Fishta A, Hurwitz Eller N. Update on work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol. Rev.* 2015;23:94–8.
221. Toivanen S. Job control and the risk of incident stroke in the working population in Sweden. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2008;34:40–7.
222. Toivanen S, Hemström O. Is the impact of job control on stroke independent from socioeconomic status?: a large-scale study of the Swedish working population. *Stroke*. 2008;39:1321–3.
223. Kivimäki M, Gimeno D, Ferrie JE, Batty GD, Oksanen T, Jokela M, et al. Socioeconomic position, psychosocial work environment and cerebrovascular disease among women: the Finnish public sector study. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38:1265–71.
224. Eller NH, Netterstrøm B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol. Rev.* 2009;17:83–97.
225. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur. Heart J.* 2008;29:640–8.
226. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J. Occup. Health Psychol.* 1996;1:27–41.
227. Fishta A, Backé E-M. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2015;88:997–1014.
228. Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease--a meta-analysis. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2006;32:431–42.
229. Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vézina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 2014;40:109–32.

230. Trudel X, Brisson C, Milot A, Masse B, Vézina M. Adverse psychosocial work factors, blood pressure and hypertension incidence: repeated exposure in a 5-year prospective cohort study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2016;70:402–8.
231. Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD, Jokela M, Heikkilä K, Fransson EI, et al. Perceived job insecurity as a risk factor for incident coronary heart disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f4746.
232. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet.* 2015;386:1739–46.
233. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4800–e4800.
234. Li J. Karoshi: An international work-related hazard? *Int. J. Cardiol.* 2016;206:139–40.
235. Melamed S, Shirom A, Toker S, Shapira I. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom. Med.* 2006;68:863–9.
236. Toker S, Melamed S, Berliner S, Zeltser D, Shapira I. Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees. *Psychosom. Med.* 2012;74:840–7.
237. Bataille S. Le bore-out, nouveau risque. *Références en santé au travail.* 2016;145:19–27.
238. Britton A, Shipley MJ. Bored to death? *Int. J. Epidemiol.* 2010;39:370–1.
239. Theorell T, Hammarström A, Aronsson G, Träskman Bendz L, Grape T, Hogstedt C, et al. A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. *BMC Public Health.* 2015;15:738.
240. Melchior M, Caspi A, Milne BJ, Danese A, Poulton R, Moffitt TE. Work stress precipitates depression and anxiety in young, working women and men. *Psychol. Med.* 2007;37:1119–29.
241. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* 1997;48:191–214.
242. Assari S, Lankarani MM. Stressful Life Events and Risk of Depression 25 Years Later: Race and Gender Differences. *Front. Public Health.* 2016;4:49.
243. Hammen C. Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005;1:293–319.
244. Hammen C. Stress and depression: old questions, new approaches. *Curr. Opin. Psychol.* 2015;4:80–5.
245. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743–800.

246. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol. Med.* 2013;43:471–81.
247. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La Santé de l'Homme.* 2012;43–5.
248. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2015.
249. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.
250. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015;386:2145–91.
251. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS Med.* 2013;10:e1001547.
252. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:171–8.
253. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
254. Nezu AM, Nezu CM, Friedman J, Lee M. Assessment of Depression. In: Gotlib IH, Hammen CL (Eds.), *Handbook of depression and its treatment* (2nd ed.). New York, NY: Guilford; 2009. p. 44–68
255. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270:1819–25.
256. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2011;33:203–16.
257. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J.* 2006;27:2763–74.
258. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, de Jonge P, Delisle VC, Arthurs E, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PloS One.* 2013;8:e52654.
259. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment. *Circulation.* 2008;118:1768–75.

260. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007;22:613–26.
261. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2014;14:371.
262. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2815.
263. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011;306:1241–9.
264. Dong J-Y, Zhang Y-H, Tong J, Qin L-Q. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke.* 2012;43:32–7.
265. Barlinn K, Kepplinger J, Puetz V, Illigens BM, Bodechtel U, Siepmann T. Exploring the risk-factor association between depression and incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:1–14.
266. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of pre-morbid and post-morbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among coronary heart disease patients: A meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2012;74:786–801.
267. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn DP, Batty GD, Stogiannis D, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One.* 2016;11:e0153838.
268. 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;32:437–42.
269. 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;261:686–95.
270. Licht CMM, Geus D, J.c E, Seldenrijk A, Hout V, P.j H, et al. Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. *Hypertension.* 2009;53:631–8.
271. 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.
272. van Reedt Dortland AKB, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BWJH. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010;122:30–9.

273. Corruble E, El Asmar K, Trabado S, Verstuyft C, Falissard B, Colle R, et al. Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry*. 2015;14:366–7.
274. Da Silva MA, Dugravot A, Balkau B, Roussel R, Fumeron F, Elbaz A, et al. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, β -cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2015;44:1927–40.
275. 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.
276. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Hypertens.* 2012;30:842–51.
277. Trudel-Fitzgerald C, Gilsanz P, Mittleman MA, Kubzansky LD. Dysregulated Blood Pressure: Can Regulating Emotions Help? *Curr. Hypertens. Rep.* 2015;17:92.
278. Hildrum B, Romild U, Holmen J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public Health*. 2011;11:601.
279. Nabi H, Chastang J-F, Lefèvre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot MG, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011;57:710–6.
280. Saydah SH, Brancati FL, Golden SH, Fradkin J, Harris MI. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003;19:202–8.
281. Icks A, Albers B, Haastert B, Pechlivanis S, Bokhof B, Slomiany U, et al. Diabetes incidence does not differ between subjects with and without high depressive symptoms--5-year follow-up results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabet. Med.* 2013;30:65–9.
282. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J. Clin. Psychiatry*. 2013;74:31–7.
283. Hasan SS, Clavarino AM, Mamun AA, Doi SAR, Kairuz T. Population impact of depression either as a risk factor or consequence of type 2 diabetes in adults: a meta-analysis of longitudinal studies. *Asian J. Psychiatry*. 2013;6:460–72.
284. Blaine B. Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J. Health Psychol.* 2008;13:1190–7.
285. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010;67:220–9.

286. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012;35:1171–80.
287. Kim EY, Kim SH, Ha K, Lee HJ, Yoon DH, Ahn YM. Depression trajectories and the association with metabolic adversities among the middle-aged adults. *J. Affect. Disord*. 2015;188:14–21.
288. Seldenrijk A, Vogelzangs N, van Oppen P, Penninx B, van Schaik A. Depression, Vascular Conditions and Chronicity. In: Schoepf D (Ed.), *Psychiatric Disorders - New Frontiers in Affective Disorders*. InTech; 2013.
289. Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2013;55:524–37.
290. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. In: Spielberger CD (Ed.), *Anxiety: Current trends in theory and research*. New-York, NY: Academic Press; 1972 p. 23–49.
291. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K-T. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. *Neurology*. 2008;70:788–94.
292. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56:38–46.
293. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, van Balkom AJLM, Penninx BWJH. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2016;208:223–31.
294. Edmondson D, Cohen BE. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2013;55:548–56.
295. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am. Heart J*. 2013;166:806–14.
296. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MSV, Roberts AL, Agnew-Blais J, Chen Q, et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation*. 2015;132:251–9.
297. Sumner JA, Kubzansky LD, Kabrhel C, Roberts AL, Chen Q, Winning A, et al. Associations of Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Symptoms With Venous Thromboembolism Over 22 Years in Women. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5:e003197.
298. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015;64:926–33.
299. Abouzeid M, Kelsall HL, Forbes AB, Sim MR, Creamer MC. Posttraumatic stress disorder and hypertension in Australian veterans of the 1991 Gulf War. *J. Psychosom. Res*. 2012;72:33–8.

300. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Lamwaka AV, et al. Type 2 Diabetes Among People With Posttraumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom. Med.* 2016;78:465–73.
301. Bartoli F, Crocamo C, Alamia A, Amidani F, Paggi E, Pini E, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76:e1253-1261.
302. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:1121–30.
303. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J. Psychosom. Res.* 2007;62:31–8.
304. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann. Behav. Med.* 34:240–52.
305. Hildrum B, Mykletun A, Midthjell K, Ismail K, Dahl AA. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009;120:14–22.
306. van Reedt Dortland AKB, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BWJH. Longitudinal relationship of depressive and anxiety symptoms with dyslipidemia and abdominal obesity. *Psychosom. Med.* 2013;75:83–9.
307. Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, de Groot E, Gort J, Rustemeijer C, et al. Sensitivity to depression or anxiety and subclinical cardiovascular disease. *J. Affect. Disord.* 2013;146:126–31.
308. Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, Kemp AH, Lotufo PA, Bensenor IM. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data. *Atherosclerosis.* 2015;240:529–34.
309. Drapeau A, Marchand A, Beaulieu-Prevost D. Epidemiology of Psychological Distress. In: L'Abate L (ed.), *Mental Illnesses - Understanding, Prediction and Control.* InTech; 2012.
310. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr. Connect.* 2014;3:R55-80.
311. Hamer M, Kivimäki M, Stamatakis E, Batty GD. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease. *Can. Med. Assoc. J.* 2012;184:1461–6.
312. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, Starr JM, Kivimäki M, Batty GD. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ.* 2012;345:e4933.
313. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress and risk of peripheral vascular disease, abdominal aortic aneurysm, and heart failure: pooling of sixteen cohort studies. *Atherosclerosis.* 2014;236:385–8.

314. Puustinen PJ, Koponen H, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Psychological distress predicts the development of the metabolic syndrome: a prospective population-based study. *Psychosom. Med.* 2011;73:158–65.
315. Mommersteeg PMC, Herr R, Zijlstra WP, Schneider S, Pouwer F. Higher levels of psychological distress are associated with a higher risk of incident diabetes during 18 year follow-up: results from the British household panel survey. *BMC Public Health.* 2012;12:1109.
316. Ding D, Chong S, Jalaludin B, Comino E, Bauman AE. Risk factors of incident type 2-diabetes mellitus over a 3-year follow-up: Results from a large Australian sample. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015;108:306–15.
317. Stansfeld SA, Fuhrer R, Shipley MJ, Marmot MG. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II Study. *Int. J. Epidemiol.* 2002;31:248–55.
318. Rasul F, Stansfeld SA, Smith GD, Shlomo YB, Gallacher J. Psychological distress, physical illness and risk of myocardial infarction in the Caerphilly study. *Psychol. Med.* 2007;37:1305–13.
319. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:2156–62.
320. Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, Cottin Y, Bonin B. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:103–10.
321. Antonovsky A. Social Class, Life Expectancy and Overall Mortality. *Milbank Mem. Fund Q.* 1967;45:31–73.
322. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu. Rev. Public Health.* 1997;18:341–78.
323. Berkman LF, Kawachi I. A historical framework for social epidemiology: social determinants of population health. In: Berkman LF, Kawachi I, Glymour MM (Eds.), *Social Epidemiology* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press; 2014. p. 1–16.
324. Brunner EJ. Social factors and cardiovascular morbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; pii: S0149-7634(16)30052-5.
325. Goldman N, Turra C, Rosero-Bixby L, Weir D, Crimmins E. Do biological measures mediate the relationship between education and health: a comparative study. *Soc. Sci. Med.* 2011;72:307–15.
326. Kerr GD, Slavin H, Clark D, Coupar F, Langhorne P, Stott DJ. Do vascular risk factors explain the association between socioeconomic status and stroke incidence: a meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2011;31:57–63.
327. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL, et al. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *Am. Psychol.* 1994;49:15–24.

328. Adler NE, Rehkopf DH. U.S. disparities in health: descriptions, causes, and mechanisms. *Annu. Rev. Public Health.* 2008;29:235–52.
329. Matthews KA, Gallo LC. Psychological perspectives on pathways linking socioeconomic status and physical health. *Annu. Rev. Psychol.* 2011;62:501–30.
330. Liberatos P, Link BG, Kelsey JL. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol. Rev.* 1988;10:87–121.
331. Williams DR, Collins C. US Socioeconomic and Racial Differences in Health: Patterns and Explanations. *Annu. Rev. Sociol.* 1995;21:349–86.
332. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J. Epidemiol. Community Health.* 2006;60:7–12.
333. Ribet C, Melchior M, Lang T, Zins M, Goldberg M, Leclerc A. Caractérisation et mesure de la situation sociale dans les études épidémiologiques. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2007;55:285–95.
334. Cohen S, Janicki-Deverts D, Chen E, Matthews KA. Childhood socioeconomic status and adult health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1186:37–55.
335. Tang KL, Rashid R, Godley J, Ghali WA. Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e010137.
336. Euteneuer F. Subjective social status and health. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2014;27:337–43.
337. Uchino BN, Birmingham W. Stress and Support Processes. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health.* New York, NY: Springer; 2011. p. 111–22.
338. Cohen S, Kaplan JR, Manuck SB. Social support and coronary heart disease: Underlying psychological and biological mechanisms. In: Shumaker SA, Czajkowski SM (Eds), *Social support and cardiovascular disease.* New York, NY: Plenum Press; 1994. p. 195–221.
339. Reblin M, Uchino BN. Social and emotional support and its implication for health. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2008;21:201–5.
340. Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6:712–22.
341. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, Crichton S, Sheldenkar A, Chen R, et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke.* 2012;43:1186–91.
342. Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011;65:301–9.

343. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:873–98.
344. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006;114:2619–26.
345. Kuper H, Adami H-O, Theorell T, Weiderpass E. The socioeconomic gradient in the incidence of stroke: a prospective study in middle-aged women in Sweden. *Stroke*. 2007;38:27–33.
346. Li C, Hedblad B, Rosvall M, Buchwald F, Khan FA, Engström G. Stroke incidence, recurrence, and case-fatality in relation to socioeconomic position: a population-based study of middle-aged Swedish men and women. *Stroke*. 2008;39:2191–6.
347. McFadden E, Luben R, Wareham N, Bingham S, Khaw K-T. Social class, risk factors, and stroke incidence in men and women: a prospective study in the European prospective investigation into cancer in Norfolk cohort. *Stroke*. 2009;40:1070–7.
348. Heeley EL, Wei JW, Carter K, Islam MS, Thrift AG, Hankey GJ, et al. Socioeconomic disparities in stroke rates and outcome: pooled analysis of stroke incidence studies in Australia and New Zealand. *Med. J. Aust*. 2011;195:10–4.
349. Stjärne MK, Fritzell J, De Leon AP, Hallqvist J, SHEEP Study Group. Neighborhood socioeconomic context, individual income and myocardial infarction. *Epidemiology*. 2006;17:14–23.
350. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC Public Health*. 2005;5:7.
351. Galobardes B, Lynch JW, Smith GD. Is the association between childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality established? Update of a systematic review. *J. Epidemiol. Community Health*. 2008;62:387–90.
352. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death--specific explanations of a general pattern? *Lancet*. 1984;1:1003–6.
353. Institute of Medicine (US) Committee on Health and Behavior: Research, Practice, and Policy. *Health and Behavior: The Interplay of Biological, Behavioral, and Societal Influences*. Washington, DC: National Academies Press; 2001.
354. Fiscella K, Tancredi D, Franks P. Adding socioeconomic status to Framingham scoring to reduce disparities in coronary risk assessment. *Am. Heart J*. 2009;157:988–94.
355. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.

356. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172–6.
357. Seeman T, Epel E, Gruenewald T, Karlamangla A, McEwen BS. Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1186:223–39.
358. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40:804–18.
359. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2015;33:221–9.
360. Nocon M, Keil T, Willich SN. Education, income, occupational status and health risk behaviour. *J. Public Health.* 2007;15:401–5.
361. Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic Disparities in Health Behaviors. *Annu. Rev. Sociol.* 2010;36:349–70.
362. Bowes L, Chollet A, Fombonne E, Galéra C, Melchior M. Lifecourse SEP and tobacco and cannabis use. *Eur. J. Public Health.* 2013;23:322–7.
363. Gallo LC, Matthews KA. Understanding the association between socioeconomic status and physical health: do negative emotions play a role? *Psychol. Bull.* 2003;129:10–51.
364. Chazelle E, Lemogne C, Morgan K, Kelleher CC, Chastang J-F, Niedhammer I. Explanations of educational differences in major depression and generalised anxiety disorder in the Irish population. *J. Affect. Disord.* 2011;134:304–14.
365. Chandola T, Marmot MG. Socioeconomic status and stress. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 185–94.
366. Matthews KA, Gallo LC, Taylor SE. Are psychosocial factors mediators of socioeconomic status and health connections? A progress report and blueprint for the future. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1186:146–73.
367. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999;99:2192–217.
368. McCabe PM, Gonzales JA, Zaias J, Szeto A, Kumar M, Herron AJ, et al. Social environment influences the progression of atherosclerosis in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Circulation.* 2002;105:354–9.
369. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu. Rev. Public Health.* 2013;34:337–54.

370. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;heartjnl-2015.
371. Barth J, Schneider S, von Känel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2010;72:229–38.
372. Stringhini S, Berkman L, Dugravot A, Ferrie JE, Marmot M, Kivimaki M, et al. Socioeconomic Status, Structural and Functional Measures of Social Support, and Mortality. *Am. J. Epidemiol.* 2012;175:1275–83.
373. Floud S, Balkwill A, Canoy D, Wright FL, Reeves GK, Green J, et al. Marital status and ischemic heart disease incidence and mortality in women: a large prospective study. *BMC Med.* 2014;12:42.
374. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Social relations and the metabolic syndrome in middle-aged Swedish women. *J. Cardiovasc. Risk.* 1999;6:391–7.
375. Yang YC, Li T, Ji Y. Impact of social integration on metabolic functions: evidence from a nationally representative longitudinal study of US older adults. *BMC Public Health.* 2013;13:1210.
376. Hawkey LC, Masi CM, Berry JD, Cacioppo JT. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychol. Aging.* 2006;21:152–64.
377. Shankar A, McMunn A, Banks J, Steptoe A. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults. *Health Psychol.* 2011;30:377–85.
378. Bowen KS, Birmingham W, Uchino BN, Carlisle M, Smith TW, Light KC. Specific dimensions of perceived support and ambulatory blood pressure: which support functions appear most beneficial and for whom? *Int. J. Psychophysiol.* 2013;88:317–24.
379. Bowen KS, Uchino BN, Birmingham W, Carlisle M, Smith TW, Light KC. The stress-buffering effects of functional social support on ambulatory blood pressure. *Health Psychol.* 2014;33:1440–3.
380. Robles TF, Slatcher RB, Trombello JM, McGinn MM. Marital quality and health: a meta-analytic review. *Psychol. Bull.* 2014;140:140–87.
381. Johnson JV, Hall EM, Theorell T. Combined effects of job strain and social isolation on cardiovascular disease morbidity and mortality in a random sample of the Swedish male working population. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1989;15:271–9.
382. Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C, Ahlbom A. Is the effect of job strain on myocardial infarction risk due to interaction between high psychological demands and low decision latitude? Results from Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Soc. Sci. Med.* 1998;46:1405–15.

383. Kuper H, Singh-Manoux A, Siegrist J, Marmot M. When reciprocity fails: effort-reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within the Whitehall II study. *Occup. Environ. Med.* 2002;59:777–84.
384. Wege N, Dragano N, Erbel R, Jockel K-H, Moebus S, Stang A, et al. When does work stress hurt? Testing the interaction with socioeconomic position in the Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2008;62:338–41.
385. Torén K, Schiöler L, Giang WK, Novak M, Söderberg M, Rosengren A. A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men. *BMJ Open.* 2014;4:e004355.
386. Lynch J, Krause N, Kaplan GA, Tuomilehto J, Salonen JT. Workplace conditions, socioeconomic status, and the risk of mortality and acute myocardial infarction: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am. J. Public Health.* 1997;87:617–22.
387. Kuper H, Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2003;57:147–53.
388. Suadicani P, Andersen LL, Holtermann A, Mortensen OS, Gyntelberg F. Perceived psychological pressure at work, social class, and risk of stroke: a 30-year follow-up in Copenhagen male study. *J. Occup. Environ. Med.* 2011;53:1388–95.
389. Tsutsumi A, Kayaba K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc. Sci. Med.* 2011;72:1652–8.
390. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;380:1491–7.
391. Hagger-Johnson G, Roberts B, Boniface D, Sabia S, Batty GD, Elbaz A, et al. Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey). *Psychosom. Med.* 2012;74:596–603.
392. Halonen JJ, Stenholm S, Pentti J, Kawachi I, Subramanian SV, Kivimäki M, et al. Childhood Psychosocial Adversity and Adult Neighborhood Disadvantage as Predictors of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Circulation.* 2015;132:371–9.
393. Poppius E, Tenkanen L, Kalimo R, Heinsalmi P. The sense of coherence, occupation and the risk of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Soc. Sci. Med.* 1999;49:109–20.
394. Mittag O, Meyer T. The association of depressive symptoms and ischemic heart disease in older adults is not moderated by gender, marital status or education. *Int. J. Public Health.* 2012;57:79–85.
395. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:31–7.

396. Konttinen H, Kilpi F, Moustgaard H, Martikainen P. Socioeconomic Position and Antidepressant Use as Predictors of Coronary Heart Disease Mortality: A Population-Based Registry Study of 362,271 Finns. *Psychosom Med.* 2016;78:144–52.
397. Landsbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, Warren K, Schwartz JE. Lower socioeconomic status among men in relation to the association between job strain and blood pressure. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2003;29:206–15.
398. Gallo LC, Bogart LM, Vranceanu A-M, Walt LC. Job characteristics, occupational status, and ambulatory cardiovascular activity in women. *Ann. Behav. Med.* 2004;28:62–73.
399. Kinnunen M-L, Feldt T, Kinnunen U, Kaprio J, Pulkkinen L. Association between long-term job strain and metabolic syndrome factor across sex and occupation. *J. Individ. Differ.* 2006;27:151–61.
400. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Ding Y. The influence of educational attainment on depression and risk of type 2 diabetes. *Am. J. Public Health.* 2008;98:1480–5.
401. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am. J. Epidemiol.* 2003;158:416–23.
402. Pedersen JM, Hulvej Rod N, Andersen I, Lange T, Poulsen G, Prescott E, et al. Accumulation of Major Life Events in Childhood and Adult Life and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *PloS One.* 2015;10:e0138654.
403. Haukkala A, Uutela A. Cynical hostility, depression, and obesity: the moderating role of education and gender. *Int. J. Eat. Disord.* 2000;27:106–9.
404. Merjonen P, Pulkki-Råback L, Puttonen S, Keskivaara P, Juonala M, Telama R, et al. Anger is associated with subclinical atherosclerosis in low SES but not in higher SES men and women. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Behav. Med.* 2008;31:35–44.
405. Wiernik E, Pannier B, Czernichow S, Nabi H, Hanon O, Simon T, et al. Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. *Hypertension.* 2013;61:571–7.
406. Cambois E, Jusot F. Ampleur, tendance et causes des inégalités sociales de santé et de mortalité en Europe : une revue des études comparatives. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 2007;10–4.
407. Blanpain N. Les hommes cadres vivent toujours 6 ans de plus que les hommes ouvriers. *Insee Première.* 2016;1584.
408. Concept du bilan de santé gratuit de l'Assurance Maladie | Centre IPC [Internet]. (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.ipc.asso.fr/fr/concept-de-l-eps,23.html>
409. Présentation Recherche | Centre IPC [Internet]. (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: <http://www.ipc.asso.fr/fr/presentation-recherche,28.html>

410. Empana J-P, Bean K, Guibout C, Thomas F, Bingham A, Pannier B, et al. Paris Prospective Study III: a study of novel heart rate parameters, baroreflex sensitivity and risk of sudden death. *Eur. J. Epidemiol.* 2011;26:887–92.
411. Gaye B, Prugger C, Perier MC, Thomas F, Plichart M, Guibout C, et al. High level of depressive symptoms as a barrier to reach an ideal cardiovascular health. The Paris Prospective Study III. *Sci. Rep.* 2016;6:18951.
412. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.* 1983;24:385–96.
413. Quintard B. Du stress objectif au stress perçu. In: Bruchon-Schweitzer M, Dantzer R (Eds.), *Introduction à la Psychologie de la Santé*. Paris: PUF; 1994. p. 43–66.
414. Cohen S, Williamson G. Perceived stress in a probability sample of the United States. In Spacapan S, Oskamp O (Eds.), *The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psychology*. Newbury Park, CA: Sage; 1988. p. 30–67.
415. Lee E-H. Review of the Psychometric Evidence of the Perceived Stress Scale. *Asian Nurs. Res.* 2012;6:121–7.
416. Stauder A, Konkoly Thege B. Az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői [Characteristics of the Hungarian version of the Perceived Stress Scale (PSS)]. *Mentálhig. És Pszichoszomatika.* 2006;7:203–216.
417. Warttig SL, Forshaw MJ, South J, White AK. New, normative, English-sample data for the Short Form Perceived Stress Scale (PSS-4). *J. Health Psychol.* 2013;18:1617–28.
418. Ingram PB, Clarke E, Lichtenberg JW. Confirmatory Factor Analysis of the Perceived Stress Scale-4 in a Community Sample. *Stress Health* 2016;32:173–6.
419. Lesage F-X, Berjot S, Deschamps F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2012;25:178–84.
420. Lee E-H, Chung BY, Suh C-H, Jung J-Y. Korean versions of the Perceived Stress Scale (PSS-14, 10 and 4): psychometric evaluation in patients with chronic disease. *Scand. J. Caring Sci.* 2015;29:183–92.
421. Leung DY, Lam T-H, Chan SS. Three versions of Perceived Stress Scale: validation in a sample of Chinese cardiac patients who smoke. *BMC Public Health.* 2010;10:513.
422. Mitchell AM, Crane PA, Kim Y. Perceived stress in survivors of suicide: psychometric properties of the Perceived Stress Scale. *Res. Nurs. Health.* 2008;31:576–85.
423. Karam F, Bérard A, Sheehy O, Huneau M-C, Briggs G, Chambers C, et al. Reliability and validity of the 4-item perceived stress scale among pregnant women: results from the OTIS antidepressants study. *Res. Nurs. Health.* 2012;35:363–75.
424. Lobel M, Cannella DL, Graham JE, DeVincent C, Schneider J, Meyer BA. Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychol.* 2008;27:604–15.

425. O'Neal WT, Qureshi W, Judd SE, Glasser SP, Ghazi L, Pulley L, et al. Perceived Stress and Atrial Fibrillation: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. *Ann. Behav. Med.* 2015;49:802–8.
426. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage.* 2007;35:795–803.
427. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, Sjaarda LA, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 2015;26:177–84.
428. Parks CG, Miller DB, McCanlies EC, Cawthon RM, Andrew ME, DeRoo LA, et al. Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:551–60.
429. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:S13–22.
430. World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. 2006 (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
431. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013;34:3035–87.
432. Ware WR. Psychological stress, insulin resistance, inflammation and the assessment of heart disease risk. Time for a paradigm shift? *Med. Hypotheses.* 2008;71:45–52.
433. Insee. Définitions, méthodes et qualité - Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) [Internet] (consulté le 15 juillet 2016). Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon04251
434. Insee. Niveaux de vie médians selon la catégorie socioprofessionnelle en 2013 [Internet] (consulté le 1er septembre 2016). Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/pcs2003.htm>
435. Karimi M, Geoffroy-Perez B, Fouquet A, Latouche A, Rey G. Socioprofessional trajectories and mortality in France, 1976-2002: a longitudinal follow-up of administrative data. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69:339–46.
436. Niedhammer I, Goldberg M, Leclerc A, David S, Bugel I, Landre MF. Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France. *J. Epidemiol. Community Health.* 1998;52:93–100.
437. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do “Moderate” Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J. Stud. Alcohol Drugs.* 2016;77:185–98.

438. Benjamins MR, Hummer RA, Eberstein IW, Nam CB. Self-reported health and adult mortality risk: an analysis of cause-specific mortality. *Soc. Sci. Med.* 2004;59:1297–306.
439. Latham K, Peek CW. Self-Rated Health and Morbidity Onset Among Late Midlife U.S. Adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2013;68:107–16.
440. Wennberg P, Rolandsson O, van der A DL, Spijkerman AMW, Kaaks R, Boeing H, et al. Self-rated health and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-InterAct study: a case-cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:e002436.
441. Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W, Simon M, Thibault A. Un questionnaire d'évaluation de la symptomatologie dépressive, le Questionnaire QD2: I. Construction, structure factorielle et propriétés métriques. *Revue de Psychologie Appliquée.* 1984;34:229–50.
442. Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W, Simon M, Thibault A. Un questionnaire d'évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2. II: Forme abrégée QD2A. *Revue de Psychologie Appliquée.* 1984;34:323–40.
443. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012;12:21.
444. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165:710–8.
445. Wiernik E, Nabi H, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, et al. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J. Hypertens.* 2014;32:1979–86.
446. McGinn NF, Harburg E, Julius S, McLeod JM. Psychological correlates of blood pressure. *Psychol. Bull.* 1964;61:209–19.
447. Comité Français de Lutte Contre l'Hypertension Artérielle. Hypertension et stress [Internet]. 2002 (consulté le 1^{er} septembre 2016). Disponible sur: <http://www.comitehta.org/documents/?did=53>
448. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychol. Bull.* 2008;134:829–85.
449. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23:12–9.
450. Gudmundsdottir H, Høieggen A, Stenehjem A, Waldum B, Os I. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2012;3:137–46.
451. Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system. *Gend. Med.* 2012;9:287–91.
452. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2011;24:740–9.

453. Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertens. Res.* 2012;35:148–52.
454. Matud MP. Gender differences in stress and coping styles. *Personal. Individ. Differ.* 2004;37:1401–15.
455. Nolen-Hoeksema S. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012;8:161–87.
456. Davis MC, Burlison MH, Kruszewski KS. Gender: Its Relationship to Stressor Exposure, Cognitive Appraisal/Coping Processes, Stress Responses, and Health Outcomes. In: Contrada RJ, Baum A (Eds.), *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. New York, NY: Springer; 2011. p. 247–61.
457. Gilbert-Ouimet M, Brisson C, Vézina M, Milot A, Blanchette C. Repeated exposure to effort-reward imbalance, increased blood pressure, and hypertension incidence among white-collar workers: effort-reward imbalance and blood pressure. *J. Psychosom. Res.* 2012;72:26–32.
458. Thomas F, Blacher J, Benetos A, Safar ME, Pannier B. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J. Hypertens.* 2008;26:1072–7.
459. Dorjgochoo T, Shu XO, Zhang X, Li H, Yang G, Gao L, et al. Relation of blood pressure components and categories and all-cause, stroke and coronary heart disease mortality in urban Chinese women: a population-based prospective study. *J. Hypertens.* 2009;27:468–75.
460. Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okamura T, Murakami Y, Fujiyoshi A, et al. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J. Hypertens.* 2012;30:2299–306.
461. Heath AF, Rethon C, Kilpi E. The second generation in Western Europe: Education, unemployment, and occupational attainment. *Annu. Rev. Sociol.* 2008;34:211–35.
462. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2011;57:1101–7.
463. Bernal G, Trimble JE, Burlew AK, Leong FT. *Handbook of racial and ethnic minority psychology*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2002.
464. Aoun Bahous S, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Safar ME. Country of birth affects blood pressure in the French hypertensive diabetic population. *Front Physiol.* 2015;6:248.
465. Lepoutre-Lussey C, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients born in Northern Africa and living in France. *Blood Press.* 2010;19:75–80.
466. Lemogne C, Nabi H, Zins M, Cordier S, Ducimetière P, Goldberg M, et al. Hostility may explain the association between depressive mood and mortality: evidence from the French GAZEL cohort study. *Psychother Psychosom.* 2010;79:164–71.

467. Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int. J. Epidemiol.* 2013;42:1012–4.
468. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in depression. *Current directions in psychological science.* 2001;10:173–6.
469. Barrett LF, Lane RD, Sechrest L, Schwartz GE. Sex differences in emotional awareness. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* 2000;26:1027–35.
470. Tamres LK, Janicki D, Helgeson VS. Sex Differences in Coping Behavior: A Meta-Analytic Review and an Examination of Relative Coping. *Personal. Soc. Psychol. Rev.* 2002;6:2–30.
471. Radstaak M, Geurts SAE, Brosschot JF, Cillessen AHN, Kompier MAJ. The role of affect and rumination in cardiovascular recovery from stress. *Int. J. Psychophysiol.* 2011;81:237–44.
472. Johnson JA, Lavoie KL, Bacon SL, Carlson LE, Campbell TS. The effect of trait rumination on adaptation to repeated stress. *Psychosom. Med.* 2012;74:258–62.
473. Mikolajczyk RT, El Ansari W, Maxwell AE. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutr. J.* 2009;8:31.
474. Soffer M. The role of stress in the relationships between gender and health-promoting behaviours. *Scand. J. Caring Sci.* 2010;24:572–580.
475. Gianaros PJ, Sheu LK. A review of neuroimaging studies of stressor-evoked blood pressure reactivity: Emerging evidence for a brain-body pathway to coronary heart disease risk. *Neuroimage.* 2009;47:922–36.
476. Wang J, Korczykowski M, Rao H, Fan Y, Pluta J, Gur RC, et al. Gender difference in neural response to psychological stress. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2:227–39.
477. Domes G, Schulze L, Böttger M, Grossmann A, Hauenstein K, Wirtz PH, et al. The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum. Brain Mapp.* 2010;31:758–69.
478. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D, Sancini A, Tomao E, Rosati MV, et al. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 2010;408:681–9.
479. Poreba R, Poreba M, Gać P, Andrzejak R. Ambulatory blood pressure monitoring and structural changes in carotid arteries in normotensive workers occupationally exposed to lead. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011;30:1174–80.
480. Grotto I, Huerta M, Sharabi Y. Hypertension and socioeconomic status. *Curr. Opin. Cardiol.* 2008;23:335–9.
481. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension.* 2002;39:1119–25.

482. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Mezzanzanica M, Merlino L, Cesana G, et al. Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23:238–44.
483. Paulsen MS, Andersen M, Munck AP, Larsen PV, Hansen DG, Jacobsen IA, et al. Socio-economic status influences blood pressure control despite equal access to care. *Fam. Pract.* 2012;29:503–10.
484. Niedhammer I, Chastang J-F, Levy D. Exposition aux facteurs psychosociaux au travail du modèle de Karasek en France : étude méthodologique à l'aide de l'enquête nationale Sumer. *Travailler.* 2007;17:47–70.
485. Niedhammer I, Tek M-L, Starke D, Siegrist J. Effort-reward imbalance model and self-reported health: cross-sectional and prospective findings from the GAZEL cohort. *Soc. Sci. Med.* 2004;58:1531–41.
486. Lundberg U, Mårdberg B, Frankenhaeuser M. The total workload of male and female white collar workers as related to age, occupational level, and number of children. *Scand. J. Psychol.* 1994;35:315–27.
487. Narayanan L, Menon S, Spector PE. Stress in the workplace: a comparison of gender and occupations. *J. Organ. Behav.* 1999;20:63–73.
488. Torkelson E, Muhonen T. The role of gender and job level in coping with occupational stress. *Work Stress.* 2004;18:267–74.
489. Wiernik E, Nabi H, Thomas F, Pannier B, Hanon O, Simon T, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab.* 2016;pii: S1262-3636(16)30009-X.
490. Willis T. *Pharmaceutice rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore.* Hagæ-Comitum (The Hague): Ex officina Arnoldi Leers; 1675.
491. Menninger WC. Psychological factors in the etiology of diabetes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1935;81:1–13.
492. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, Eschwege E, Weill A, Fournier C, et al. Medication Adherence in Type 2 Diabetes: The ENTRED Study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS ONE.* 2012;7:e32412.
493. Peeters B, Van Tongelen I, Duran Z, Yüksel G, Mehuys E, Willems S, et al. Understanding medication adherence among patients of Turkish descent with type 2 diabetes: a qualitative study. *Ethn. Health.* 2015;20:87–105.
494. Li J, Jarczok MN, Loerbroks A, Schöllgen I, Siegrist J, Bosch JA, et al. Work stress is associated with diabetes and prediabetes: cross-sectional results from the MIPH Industrial Cohort Studies. *Int. J. Behav. Med.* 2013;20:495–503.
495. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* 2014;11:1185–200.

496. Dzhambov AM. Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise Health*. 2015;17:23–33.
497. Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26:384–94.
498. Kuo C-C, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A. Environmental chemicals and type 2 diabetes: an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr. Diab. Rep.* 2013;13:831–49.
499. Scott KA, Melhorn SJ, Sakai RR. Effects of Chronic Social Stress on Obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2012;1:16–25.
500. Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Soc. Sci. Med.* 1997;44:809–19.
501. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:1107–17.
502. Berkman LF, Melchior M, Chastang JF, Niedhammer I, Leclerc A, Goldberg M. Social integration and mortality: a prospective study of French employees of Electricity of France-Gas of France: the GAZEL Cohort. *Am J Epidemiol.* 2004;159:167–74.
503. Melchior M, Berkman LF, Niedhammer I, Zins M, Goldberg M. The mental health effects of multiple work and family demands. A prospective study of psychiatric sickness absence in the French GAZEL study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42:573–82.
504. Steptoe A, Feldman PJ. Neighborhood problems as sources of chronic stress: development of a measure of neighborhood problems, and associations with socioeconomic status and health. *Ann Behav Med.* 2001;23:177–85.
505. Sherman GD, Lee JJ, Cuddy AJC, Renshon J, Oveis C, Gross JJ, et al. Leadership is associated with lower levels of stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012;109:17903–7.
506. Gianaros PJ, Horenstein JA, Cohen S, Matthews KA, Brown SM, Flory JD, et al. Perigenual anterior cingulate morphology covaries with perceived social standing. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2007;2:161–73.
507. Ryan JP, Sheu LK, Critchley HD, Gianaros PJ. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom. Med.* 2012;74:476–82.
508. Wiernik E, Lemogne C, Thomas F, Perier M-C, Guibout C, Nabi H, et al. Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III. *Int. J. Cardiol.* 2016;221:1025–30.
509. Diez Roux AV, Ranjit N, Powell L, Jackson S, Lewis TT, Shea S, et al. Psychosocial factors and coronary calcium in adults without clinical cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2006;144:822–31.

510. Kamarck TW, Muldoon MF, Shiffman S, Sutton-Tyrrell K, Gwaltney C, Janicki DL. Experiences of demand and control in daily life as correlates of subclinical carotid atherosclerosis in a healthy older sample. *Health Psychol.* 2004;23:24–32.
511. Wilson MD, Conroy LM, Dorevitch S. Occupational stress and subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2014;20:271–80.
512. Ortega-Montiel J, Posadas-Romero C, Ocampo-Arcos W, Medina-Urrutia A, Cardoso-Saldaña G, Jorge-Galarza E, et al. Self-perceived stress is associated with adiposity and atherosclerosis. The GEA Study. *BMC Public Health.* 2015;15:780.
513. Kermott CA, Cha SS, Hagen PT, Behrenbeck T. Self-rated stress is noncontributory to coronary artery disease in higher socioeconomic strata. *Popul. Health Manag.* 2013;16:332–40.
514. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:963–74.
515. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur. Heart J.* 2013;34:2368–80.
516. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;379:2053–62.
517. Fielden SL, Davidson MJ. Stress and Unemployment: A Comparative Review and Research Model of Female and Male Managers. *Br. J. Manag.* 1999;10:63–93.
518. Wanberg CR. The individual experience of unemployment. *Annu. Rev. Psychol.* 2012;63:369–96.
519. Gianaros PJ, Manuck SB. Neurobiological pathways linking socioeconomic position and health. *Psychosom. Med.* 2010;72:450–61.
520. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur. J. Epidemiol.* 2015;30:1317–28.
521. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* 1977;1:385–401.
522. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J. Clin. Psychol.* 2006;62:123–46.
523. Thombs BD, Hudson M, Schieir O, Taillefer SS, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Reliability and validity of the center for epidemiologic studies depression scale in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:438–43.

524. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 2011;59:327–40.
525. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatrie & psychobiologie* 1989;4:163–6.
526. Langevin V, François M, Boini S, Riou A. Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale (CES-D). *Documents pour le médecin du travail*. 2011;475–80.
527. Wahrendorf M, Ribet C, Zins M, Siegrist J. Social productivity and depressive symptoms in early old age-results from the GAZEL study. *Aging Ment. Health*. 2008;12:310–6.
528. Péquignot R, Tzourio C, Péres K, Ancellin M-L, Perier M-C, Ducimetière P, et al. Depressive symptoms, antidepressants and disability and future coronary heart disease and stroke events in older adults: the Three City Study. *Eur. J. Epidemiol*. 2013;28:249–56.
529. Goodman E, Whitaker RC. A Prospective Study of the Role of Depression in the Development and Persistence of Adolescent Obesity. *Pediatrics*. 2002;110:497–504.
530. Empana JP, Tafflet M, Escolano S, Vergnaud AC, Bineau S, Ruidavets JB, et al. Predicting CHD risk in France: a pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2011;18:175–85.
531. Vergnaud A-C, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Czernichow S. Ten-year risk prediction in French men using the Framingham coronary score: Results from the national SU.VI.MAX cohort. *Prev. Med*. 2008;47:61–5.
532. Puustinen PJ, Koponen H, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Gender-specific association of psychological distress with cardiovascular risk scores. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2010;28:36–40.
533. Melchior M, Chastang J-F, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, et al. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol. Psychiatry*. 2013;18:112–21.
534. Zambon A, Pauletto P, Crepaldi G. Review article: the metabolic syndrome--a chronic cardiovascular inflammatory condition. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005;22 Suppl 2:20–3.
535. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol*. 2016;16:22–34.
536. Stringhini S, Polidoro S, Sacerdote C, Kelly RS, van Veldhoven K, Agnoli C, et al. Life-course socioeconomic status and DNA methylation of genes regulating inflammation. *Int. J. Epidemiol*. 2015;44:1320–30.
537. Inserm. Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique. Paris: Les éditions Inserm; 2015.

538. Rosengren A, Orth-Gomér K, Wedel H, Wilhelmsen L. Stressful life events, social support, and mortality in men born in 1933. *BMJ*. 1993;307:1102–5.
539. Wood SK, Bhatnagar S. Resilience to the effects of social stress: evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies. *Neurobiol. Stress*. 2015;1:164–73.
540. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia*. 2016;59:728–33.
541. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Low stress resilience in late adolescence and risk of hypertension in adulthood. *Heart*. 2016;102:541–7.
542. Elbaz M, Arnal J. Dysfonction endothéliale et athérosclérose. *Réalités Cardiologiques*. 2006;215:1.
543. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2013;9:327–54.
544. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012;9:526–39.
545. Lagrauw HM, Kuiper J, Bot I. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain. Behav. Immun.* 2015;50:18–30.
546. Pereira VH, Cerqueira JJ, Palha JA, Sousa N. Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology. *Int. J. Cardiol.* 2013;166:30–7.
547. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*. 2010;55:1026–32.
548. Panaite V, Salomon K, Jin A, Rottenberg J. Cardiovascular recovery from psychological and physiological challenge and risk for adverse cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Psychosom. Med.* 2015;77:215–26.
549. Steptoe A, Feldman PJ, Kunz S, Owen N, Willemsen G, Marmot M. Stress responsivity and socioeconomic status: a mechanism for increased cardiovascular disease risk? *Eur. Heart J.* 2002;23:1757–63.
550. Lynch JW, Everson SA, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis? *Am. J. Public Health*. 1998;88:389–94.
551. Brydon L, Edwards S, Mohamed-Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status and stress-induced increases in interleukin-6. *Brain. Behav. Immun.* 2004;18:281–90.
552. Xue Y-T, Tan Q-W, Li P, Mou S-F, Liu S-J, Bao Y, et al. Investigating the role of acute mental stress on endothelial dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104:310–9.

553. Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Steptoe A. Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Soc. Sci. Med.* 2004;58:1523–30.
554. Schreier HMC, Roy LB, Frimer LT, Chen E. Family chaos and adolescent inflammatory profiles: the moderating role of socioeconomic status. *Psychosom. Med.* 2014;76:460–7.
555. Gianaros PJ, Horenstein JA, Hariri AR, Sheu LK, Manuck SB, Matthews KA, et al. Potential neural embedding of parental social standing. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2008;3:91–6.
556. Muscatell KA, Morelli SA, Falk EB, Way BM, Pfeifer JH, Galinsky AD, et al. Social status modulates neural activity in the mentalizing network. *Neuroimage.* 2012;60:1771–7.
557. Gianaros PJ, Sheu LK, Matthews KA, Jennings JR, Manuck SB, Hariri AR. Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *J. Neurosci.* 2008;28:990–9.
558. Gianaros PJ, Hariri AR, Sheu LK, Muldoon MF, Sutton-Tyrrell K, Manuck SB. Preclinical atherosclerosis covaries with individual differences in reactivity and functional connectivity of the amygdala. *Biol. Psychiatry.* 2009;65:943–50.
559. Frank DW, Dewitt M, Hudgens-Haney M, Schaeffer DJ, Ball BH, Schwarz NF, et al. Emotion regulation: quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014;45:202–11.
560. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Derbyshire SWG, Matthews KA. Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure reactivity. *Hypertension.* 2007;49:134–40.
561. Gianaros PJ, Marsland AL, Kuan DC-H, Schirda BL, Jennings JR, Sheu LK, et al. An inflammatory pathway links atherosclerotic cardiovascular disease risk to neural activity evoked by the cognitive regulation of emotion. *Biol. Psychiatry.* 2014;75:738–45.
562. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, et al. Neural Mechanisms Linking Social Status and Inflammatory Responses to Social Stress. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016;nsw025.
563. Seery MD, Holman EA, Silver RC. Whatever does not kill us: cumulative lifetime adversity, vulnerability, and resilience. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2010;99:1025–41.
564. André-Petersson L, Engström G, Hedblad B, Janzon L, Rosvall M. Social support at work and the risk of myocardial infarction and stroke in women and men. *Soc. Sci. Med.* 2007;64:830–41.
565. Chandola T, Kuper H, Singh-Manoux A, Bartley M, Marmot M. The effect of control at home on CHD events in the Whitehall II study: Gender differences in psychosocial domestic pathways to social inequalities in CHD. *Soc. Sci. Med.* 2004;58:1501–9.
566. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *National Health and Nutrition Examination Survey. Arch. Intern. Med.* 2000;160:1261–8.

567. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br. J. Psychiatry.* 2001;179:498–502.
568. Lemogne C, Niedhammer I, Khlat M, Ravaud JF, Guillemin F, Consoli SM, et al. Gender differences in the association between depressive mood and mortality: a 12-year follow-up population-based study. *J. Affect. Disord.* 2012;136:267–75.
569. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:2341–8.
570. Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom. Med.* 2002;64:6–12.
571. Fowler-Brown AG, Bennett GG, Goodman MS, Wee CC, Corbie-Smith GM, James SA. Psychosocial stress and 13-year BMI change among blacks: the Pitt County Study. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:2106–9.
572. Chen E, Miller GE, Lachman ME, Gruenewald TL, Seeman TE. Protective Factors for Adults from Low Childhood Socioeconomic Circumstances: The Benefits of Shift-and-Persist for Allostatic Load. *Psychosom. Med.* 2012;74:178–86.
573. Elderon L, Whooley MA. Depression and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;55:511–23.
574. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int. J. Behav. Med.* 2014;21:109–21.
575. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation.* 2016;133:1341–50.
576. Melin B, Lundberg U, Söderlund J, Granqvist M. Psychological and physiological stress reactions of male and female assembly workers: a comparison between two different forms of work organization. *J. Organ. Behav.* 1999;20:47–61.
577. Lamontagne AD, Keegel T, Louie AM, Ostry A, Landsbergis PA. A systematic review of the job-stress intervention evaluation literature, 1990-2005. *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2007;13:268–80.

Annexes

Annexe A. Résultats préliminaires sur l'association entre alexithymie et incidence d'événements cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX

Tableau 1. Associations entre chaque variable et événements cardiovasculaires incidents parmi les hommes (N=2 314) dans 3 modèles multivariés.

	Model 1	Model 2	Model 3
CONTINUOUS VARIABLES			
TAS (Toronto Alexithymia Scale)	1.00 (0.99-1.02)	1.00 (0.98-1.01)	1.00 (0.98-1.02)
Age (years)	1.11 (1.07-1.16)*	1.12 (1.07-1.16)*	1.11 (1.06-1.16)*
BMI (kg/m ²)			1.04 (0.99-1.09)
DISCRETE VARIABLES			
Occupational status			
High	Ref.	Ref.	Ref.
Medium	1.61 (0.99-2.62)	1.62 (1.00-2.64)	1.63 (1.00-2.67)
Low	1.17 (0.57-2.41)	1.17 (0.57-2.41)	1.09 (0.53-2.26)
Unemployed participants	2.02 (1.00-4.07)	1.94 (0.96-3.93)	1.84 (0.91-3.71)
Not in the labour force	1.64 (0.96-2.80)	1.65 (0.97-2.82)	1.49 (0.87-2.54)
Others	2.08 (1.10-3.93)\$	2.05 (1.08-3.88)\$	2.22 (1.17-4.22)\$
CES-D>16 (yes)		1.33 (0.90-1.98)	1.33 (0.92-1.92)
Smoking status			
No-smokers			Ref.
Ex-smokers			1.28 (0.86-1.91)
Current smokers			2.54 (1.54-4.18)*
Hypertension (yes)			1.60 (1.12-2.30)\$
Diabetes (yes)			2.05 (1.26-3.33)\$
Hypercholesterolemia (yes)			1.73 (1.10-2.70)\$
Hypertriglyceridemia (yes)			1.17 (0.79-1.72)

* p<0.001; § p<0.01; \$ p<0.05

Tableau 2. Associations entre chaque variable et événements cardiovasculaires incidents parmi les femmes (N=3 272) dans 3 modèles multivariés.

	Model 1	Model 2	Model 3
CONTINUOUS VARIABLES			
TAS (Toronto Alexithymia Scale)	1.00 (0.97-1.03)	1.00 (0.97-1.03)	1.00 (0.97-1.04)
Age (years)	1.12 (1.06-1.19)*	1.12 (1.06-1.19)*	1.11 (1.04-1.18)§
BMI (kg/m ²)			1.03 (0.95-1.12)
DISCRETE VARIABLES			
Occupational status			
High	Ref.	Ref.	Ref.
Medium	1.60 (0.45-5.73)	1.60 (0.45-5.75)	1.55 (0.43-5.58)
Low	1.21 (0.29-5.12)	1.22 (0.29-5.16)	1.05 (0.25-4.47)
Unemployed participants	2.22 (0.44-11.13)	2.21 (0.44-11.10)	2.13 (0.42-10.73)
Not in the labour force	1.59 (0.43-5.91)	1.60 (0.43-5.93)	1.48 (0.39-5.58)
Others	1.22 (0.13-11.78)	1.22 (0.13-11.81)	1.14 (0.12-11.08)
CES-D>16 (yes)		0.93 (0.45-1.93)	0.90 (0.43-1.88)
Smoking status			
No-smokers			Ref.
Ex-smokers			0.53 (0.20-1.42)
Current smokers			2.08 (0.86-5.03)
Hypertension (yes)			2.28 (1.10-4.71)§
Diabetes (yes)			1.17 (0.25-5.36)
Hypercholesterolemia (yes)			0.91 (0.19-4.28)
Hypertriglyceridemia (yes)			0.95 (0.30-3.04)

* p<0.001; § p<0.01; \$ p<0.05

Annexe B. Auto-questionnaire de dépression de Pichot dans sa forme abrégée (QD2A)

Répondre par **Oui** ou **Non** (en cochant la case correspondante).
Les propositions suivantes concernent votre état actuel.

- | | | | | |
|---|--------------------------|-----|--------------------------|-----|
| 1. En ce moment ma vie me semble vide. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 2. J'ai du mal à me débarrasser des mauvaises pensées qui me passent par la tête. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 3. Je suis sans énergie. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 4. Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 5. Je suis déçu(e) et dégoûté(e) de moi-même. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 6. Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 7. J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 8. En ce moment je suis triste. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 9. J'ai l'esprit moins clair que d'habitude. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 10. J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent et m'intéressent. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 11. Ma mémoire me semble moins bonne que d'habitude. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 12. Je suis sans espoir pour l'avenir. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |
| 13. En ce moment je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens. | <input type="checkbox"/> | oui | <input type="checkbox"/> | non |

Original Article

Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study

Emmanuel Wiernik^{a,b,c,d}, Hermann Nabi^{c,d}, Bruno Pannier^{e,f}, Sébastien Czernichow^{d,g,h}, Olivier Hanon^{a,i}, Tabassome Simon^{j,k}, Jean-Marc Simon^l, Frédérique Thomas^e, Cyril Duclombier^e, Nicolas Danchin^{b,e,m}, Frédéric Limosin^{a,b,n}, Silla M. Consoli^{a,n}, and Cédric Lemogne^{a,b,n}

Background: Contrary to lay beliefs, current perceived stress is not consistently associated with the incidence of high blood pressure (BP) in prospective studies, possibly because of moderating factors. The present prospective study examined this association and explored the potential moderating effects of sex or occupational status.

Method: The 4-item Perceived Stress Scale was filled at baseline by 19 766 normotensive adults (13 652 men, mean age \pm SD: 46.8 \pm 9.3 years), without history of cardiovascular and renal disease, and not on either psychotropic or antihypertensive drugs.

Results: After a mean follow-up of 5.8 \pm 2.1 years, 3774 participants (19.1%) had high BP, defined as having a SBP at least 140 mmHg or a DBP at least 90 mmHg, or using antihypertensive drugs. There was a significant interaction between baseline-perceived stress and sex ($P=0.02$) in relation to high BP at follow-up. After adjustment for potential confounders, baseline perceived stress was associated with high BP at follow-up in women [odds ratio 1.20, 95% confidence interval 1.03–1.38, $P=0.016$]. In addition, the interaction between perceived stress and occupational status was significant among women ($P=0.02$). Baseline-perceived stress was positively associated with high BP at follow-up among women of medium or low occupational status, with odds ratio suggesting a linear increase of the risk ($P=0.005$).

Conclusion: Perceived stress may be considered as a risk factor for hypertension in women of lower occupational status. Research addressing the relationships between stress and high BP should systematically look for possible interactions with sex and occupational status.

Keywords: epidemiology, hypertension, interaction, occupational status, prospective study, sex, socioeconomic position, stress

Abbreviations: BP, Blood pressure; CI, confidence interval; HR, heart rate; IPC, 'Investigations Préventives et Cliniques'; OR, odds ratio; PSS-4, 4-item Perceived Stress Scale; QD2A, Questionnaire of Depression 2nd version, Abridged

INTRODUCTION

Although hypertension has several known risk factors such as obesity, smoking, excessive alcohol or salt intake, most patients with hypertension lend great importance to psychological stress in the regulation of blood pressure (BP) and in the need for taking antihypertensive drugs [1]. The association between acute psychological stress and a transient BP elevation is well established [2]. However, epidemiological studies do not consistently show psychological stress to be associated with BP in the long term [3]. One possible reason for these conflicting results is that the moderating role of some factors has been overlooked. Here, we aimed to test the hypothesis that the association between perceived stress and high BP might depend on sex or occupational status.

As regards sex, differences exist not only in levels of perceived stress [4], type of stressors [5], the way to report and to cope with stress [6], but also in the prevalence [7], pathophysiology [8] (e.g. the contribution of the renin-angiotensin system [9]) and the risk factors of hypertension (e.g. menopause [10] or the use of contraceptives [11]). In addition, there is some evidence suggesting that psychological variables might be related to several cardiovascular outcomes to a different extent among men and women [12–20]. Likewise, perceived stress might be associated with BP differently in men and women.

Journal of Hypertension 2014, 32:000–000

^aUniv Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, ^bInserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, ^cInserm, Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health Team, Villejuif, ^dUniv Versailles St-Quentin, UMR51018, Versailles, ^eIPC Center, Paris, ^fHôpital Manhes, Fleury-Mérogis, ^gInserm UMS-011, Population-Based Epidemiological Cohorts, Villejuif, ^hAP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Unité de Nutrition, Boulogne-Billancourt, ⁱAP-HP, Hôpital Broca, Service de Gériatrie, ^jUniv Pierre et Marie Curie (UPMC), ^kAP-HP, Hôpital St Antoine, ^lAP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'Oncologie Radiothérapique, ^mAP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Cardiologie and ⁿAP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Paris, France

Correspondence to Emmanuel Wiernik, INSERM, U1018, Hôpital Paul Brousse, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. Tel: +33 1 45 59 51 17; fax: +33 1 77 74 74 03; e-mail: emmanuel.wiernik@ens.uvsq.fr

Received 19 February 2014 Revised 26 May 2014 Accepted 26 May 2014

J Hypertens 32:000–000 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0000000000000288

With regard to occupational status, a recent study conducted by our group showed that there was a significant interaction between perceived stress and occupational status in relation to BP. Precisely, we found that perceived stress was negatively associated with high BP among individuals of high occupational status, but positively associated among those of low status or unemployed [21]. This finding is in line with previous evidence showing that job strain may relate to BP at work site [22] or to the risk of stroke [23] differently across occupational categories. However, this previous study, as several others, was cross-sectional. Hence, it remains unknown whether this association could be replicated in studies with a prospective design.

The main aim of this study was to examine the longitudinal association between perceived stress and the subsequent occurrence of high BP, and to explore the potential moderating role of sex or occupational status on this association.

METHODS

Participants

According to the longitudinal design of the study, our target population was composed of all patients who had at least two health check-ups at the 'Investigations Préventives et Cliniques' (IPC) Center (Paris, France) from January 1996 to December 2011. This medical center, which is subsidized by the French national healthcare system, offers all working and retired individuals and their families a free medical examination with a minimum interval ranging from 1 to 5 years. It carries out approximately 25 000 examinations per year for people living in the Paris area. Our target population was composed of all patients who had at least two health check-ups at the IPC Center in the period from January 1996 to December 2011, with a time interval between visits of 1 year or more. All clinical and biological parameters were evaluated on the same day at the examination. In the case of participants who benefited from more than two examinations, only data from the first and second examinations were considered. Eligibility criteria were: 30 years of age or more at the first visit (owing to the low prevalence of hypertension in younger individuals), able to fill out the study questionnaires, no missing data for selected variables (see below) and a normal BP at the first visit: a SBP below 140 mmHg, a DBP below 90 mmHg [24] and not using antihypertensive drugs. To minimize potential biases, individuals with a history of cardiovascular or renal disease, which may confound the association between perceived stress and BP, and those who reported using psychotropic drugs, which may blur this association [25], were not included. The IPC Center received authorization from a local ethics committee and from the 'Comité National d'Informatique et des Libertés' to conduct these analyses. All patients gave their informed consent at the time of each examination. The data were rendered anonymous before analysis.

Blood pressure and outcome

After a 10-min rest period, supine brachial SBP and DBP were measured three times by trained nurses in the right arm using an automated sphygmomanometer. A standard

cuff size was used, but a large cuff was utilized if necessary. The mean of the last two measurements was considered as the BP value. The primary outcome of the present study was a high BP at the second visit, defined as having a SBP at least 140 mmHg or a DBP at least 90 mmHg or using antihypertensive drugs (see below).

Psychological variables

Perceived stress was measured with the French version of the 4-item Perceived Stress Scale (PSS-4) [26,27]. Each item is rated on a 0–4 scale (see Text S1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/HJH/A371>). The PSS-4 total score ranges from 0 to 16 and has a one-factor structure and a satisfactory internal consistency ($\alpha = 0.73$). It measures the degree to which situations in one's life over the past month were appraised as stressful (e.g. 'In the past month, how often have you felt it was difficult to control the important things in your life?'). In order to obtain meaningful odds ratios (ORs), the variable was rescaled using the difference between the 25th and the 75th percentile as the unit.

Since stress is linked to depressive mood that may in turn be associated with a lower BP [28], depressive mood was included as a covariate. It was measured with a French 13-item questionnaire (QD2A, Questionnaire of Depression 2nd version, Abridged) [29,30]. Building on previous questionnaires, this 13-item questionnaire was specifically designed for depression screening in community studies and has a high internal consistency ($\alpha = 0.91$). Participants had to give a yes/no answer to each item as regards their current emotional state (e.g. 'I am disappointed and disgusted with myself,' 'I'm sad these days,' 'I feel hopeless about the future'). The number of 'yes' answers is summed, a total score of at least 7 indicating a high probability of major depression. The QD2A has been found to predict suicide in the IPC Cohort Study [31].

Occupational status

Occupational status was categorized into five classes: high (e.g. managers); medium (e.g. clerks or first-line supervisors); low (e.g. blue-collar workers); unemployed participants (i.e. seeking employment); participants without a paid occupation (e.g. housewives). Retired participants were assigned to their last occupational category. The distinction of three categories among working participants is standard among occupational cohorts examining the relationships between psychosocial variables and physical health outcomes [32].

Other variables

Other variables included time interval between visits, age, sex, living status (living alone or not), smoking status (nonsmoker, ex-smoker, current smoker of 1–10 cigarettes/day, 11–20 cigarettes/day, >20 cigarettes/day), alcohol intake (0 glasses/week, 1–6 glasses/week for women or 1–13 glasses/week for men, 7–20 glasses/week for women or 14–27 glasses/week for men, >21 glasses/week for women or >28 glasses/week for men), and regular physical activity (i.e. estimated equivalent to at least 1 h/day of walking). Personal history of cardiovascular or renal disease, and family history of hypertension were self-reported (yes, no),

as well as current medications including diuretics, antihypertensive drugs (other than diuretics), medications 'to sleep' or 'for anxiety or depression'. Among participants reporting taking diuretics, only those that reported doing this 'to lower BP' were considered as taking an antihypertensive drug. Perceived health status was collected with a 10-point scale (with 10 considered to be 'excellent health'). BMI was calculated and categorized into four classes (<18.5; 18.5–24.9; 25–29.9; ≥ 30 kg/m²). Resting heart rate (HR) was measured in beats per minute with a 10-cycle electrocardiogram (HR = 60/RR interval in seconds) and fasting glycemia in mmol/l. Menopausal status was self-reported for women and categorized into three classes (not menopausal at second visit, menopausal at second visit only, already menopausal at first visit).

Statistical analysis

The dependent variable was high BP at follow-up (i.e. the second visit), and, according to the main aim of this study, our independent variables were those measured at baseline (i.e. the first visit). The relationship between perceived stress at baseline and the likelihood of having high BP at follow-up was examined using univariate and multivariate binary logistic regression models with ORs and 95% confidence interval (CI). Except for BP and BMI, all variables were analyzed as continuous when available as such. First, we tested the main effect of stress, as well as interactions between stress and sex, and between stress and occupational status in relation to the risk of high BP at follow-up. The interactions were tested by including in the same model the two variables of interest (e.g. sex and perceived stress separately), as well as their interaction term (i.e. sex by perceived stress). In the case of statistically significant interactions, analyses were stratified by sex or occupational status, including all other covariates. Statistical analysis was carried out with the PASW Statistics software (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

Figure S1 (see Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/HJH/A371>) presents the flow chart of the study population selection and Table S1 (see Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/HJH/A371>) compared the baseline characteristics of individuals who had only one health check-up at the IPC center to the characteristics of those who came twice. The final study population consisted of 19 766 participants (13 652 men and 6114 women) with a mean age of 46.8 ± 9.3 years. The mean perceived stress score was 3.6 ± 2.9 with a 5-point difference between the 25th and the 75th percentile.

After a mean follow-up of 5.8 ± 2.1 years, 3774 participants (19.1%) had high BP, including 417 with an antihypertensive drug (mean SBP/DBP: $136 \pm 17/81 \pm 10$ mmHg) and 3357 without drug (mean SBP/DBP: $149 \pm 11/88 \pm 9$ mmHg). When men and women were included together, baseline perceived stress was not associated with greater risk of high BP at follow-up (OR 1.00, 95% CI 0.93–1.06, $P=0.86$). However, there was a significant interaction between baseline perceived stress and sex ($P=0.02$) in relation to high BP at follow-up, but not between baseline

perceived stress and occupational status ($P=0.60$). Thus, the association between baseline-perceived stress and high BP at follow-up has been examined separately in men and women. Table 1 shows the characteristics of the study participants.

Univariate analyses in men and women separately are displayed in Table S2 (see Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/HJH/A371>). Fully adjusted models in men and women are displayed in Table 2. Adjusting for all variables, the association between baseline-perceived stress and high BP at follow-up was significant in women (OR 1.20, 95% CI 1.03–1.38, $P=0.016$). In sensitivity analyses, this association remained significant after further adjustment for menopausal status (OR 1.20, 95% CI 1.04–1.39, $P=0.01$) or after adjustment for covariates measured at the follow-up visit instead of covariates measured at baseline (OR 1.15, 95% CI 1.01–1.32, $P=0.04$). Similar results were also obtained if retired participants were not included (OR 1.19, 95% CI 1.02–1.40, $P=0.03$).

In addition, we found a significant interaction between perceived stress and occupational status among women ($P=0.02$), suggesting that the association between baseline-perceived stress and future high BP might be different across occupational categories in women. Adjusting for all other variables, baseline-perceived stress was positively associated with future high BP among women of low or medium occupational status, but not among other occupational categories (Table 3 and Fig. 1). The OR values among women of high, medium and low status suggested a possible linear increase of the association across occupational status. To examine whether this linear trend was significant, we restricted our analyses to women of high, medium or low occupational status and found a significant interaction between perceived stress and occupational status taken as a linear variable ($P=0.005$). Taking the use of antihypertensive drugs as an alternative endpoint, baseline-perceived stress remained positively associated with future high BP among women of medium occupational status (OR 1.74, 95% CI 1.06–2.88, $P=0.03$). For women of low occupational status, only five women were taking antihypertensive drugs at follow-up, thus preventing further statistical analyses.

DISCUSSION

Summary of results

The prospective study aimed to examine the association between baseline-perceived stress and the incidence of high BP, and to explore a potential moderating effect of sex or occupational status. After adjustment for all variables, current perceived stress was associated with future high BP in women only. In addition, the interaction between occupational status and perceived stress was significant in women. In analyses stratified by occupational categories, perceived stress was positively associated with high BP among women of medium or low occupational status, with OR suggesting a linear increase of the risk.

Explanatory hypotheses

Many hypotheses could explain sex differences in the association of baseline-perceived stress with the occurrence of

TABLE 1. Characteristics of study participants

Continuous variables ^a	Men (n = 13 652)	Women (n = 6114)	P
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	46.09 (8.87)	48.35 (10.01)	<0.001
Perceived stress (PSS-4)	3.38 (2.77)	4.18 (2.94)	<0.001
Depressive mood (QD2A)	1.13 (2.07)	1.94 (2.64)	<0.001
Perceived health status (10-point scale)	7.82 (1.54)	7.49 (1.69)	<0.001
SBP (mmHg)	122.82 (9.18)	119.00 (10.61)	<0.001
DBP (mmHg)	74.71 (7.13)	72.03 (7.67)	<0.001
Heart rate (beats per minute)	60.70 (9.14)	64.31 (9.31)	<0.001
Fasting glycemia (mmol/l)	5.42 (0.68)	5.15 (0.64)	<0.001
Interval between visits (years)	5.89 (2.12)	5.66 (2.21)	<0.001
Discrete variables ^a			
	N (%)	N (%)	
High BP at follow-up (see text)			<0.001
No	10 937 (80.1)	5055 (82.7)	
Yes	2715 (19.9)	1059 (17.3)	
Occupational status			<0.001
High	6837 (50.1)	1473 (24.1)	
Medium	3317 (24.3)	2707 (44.3)	
Low	1616 (11.8)	294 (4.8)	
Unemployed	1803 (13.2)	923 (15.1)	
Unpaid occupation	79 (0.6)	717 (11.7)	
Living status			<0.001
Living alone	2762 (20.2)	1810 (29.6)	
Not living alone	10 890 (79.8)	4304 (70.4)	
BMI (kg/m ²)			<0.001
<18.5	129 (0.9)	256 (4.2)	
18.5–24.9	7445 (54.5)	4287 (70.1)	
25–29.9	5379 (39.4)	1217 (19.9)	
≥30	699 (5.1)	354 (5.8)	
Smoking status			<0.001
No-smokers	6674 (48.9)	4084 (66.8)	
Ex-smokers	3423 (25.1)	889 (14.5)	
1–10 cigarettes/day	1827 (13.4)	639 (10.5)	
11–20 cigarettes/day	1329 (9.7)	401 (6.6)	
>20 cigarettes/day	399 (2.9)	101 (1.7)	
Alcohol intake			<0.001
0 glasses/week	6873 (50.3)	4390 (71.8)	
1–6 glasses/week for women or 1–13 glasses/week for men	5119 (37.5)	1118 (18.3)	
7–20 glasses/week for women or 14–27 glasses/week for men	1132 (8.3)	498 (8.1)	
>21 glasses/week for women or >28 glasses/week for men	528 (3.9)	108 (1.8)	
Regular physical activity			0.247
<1 h of walking/day	7312 (53.6)	3329 (54.4)	
≥1 h of walking/day	6340 (46.4)	2785 (45.6)	
Familial history of hypertension			<0.001
Yes	3068 (22.5)	2003 (32.8)	
No	10 584 (77.5)	4111 (67.2)	
Menopausal status			
Not menopausal at second visit		2585 (42.3)	
Already menopausal at first visit		1883 (30.8)	
Menopausal at second visit only		1628 (26.6)	
Missing data		18 (0.3)	

BP, blood pressure; PSS-4, 4-item Perceived Stress Scale; QD2A, Questionnaire of Depression 2nd version, Abridged.
^aUnless otherwise specified, figures indicate baseline values

high BP. First, men and women are not exposed to the same stressors [5]. Therefore, perceived stress in women may relate to stressors associated with high BP to a greater extent than in men. Second, women might have reported their emotional state, and thus perceived stress, more accurately than men for at least two reasons: a better ability to recognize this emotional state [33] and a higher tendency to disclose emotional state once recognized [34]. A better accuracy in the estimation of stress might thus have led to a better accuracy when looking for an association with high BP.

Third, there is strong evidence for sex differences in emotion regulation strategies: in particular, women exhibit higher levels of rumination, defined as a perseverative focus on one's negative emotions and the causes and consequences of them, leading to mentally reliving stressful events [6]. Rumination is associated with poor BP recovery after acute stress [35], and people who tend toward greater rumination exhibit more BP reactivity to repeated mental stress tasks [36]. Therefore, a greater proneness to ruminate among women might explain why perceived stress may lead to higher levels

TABLE 2. Associations between each variable at baseline and high BP (see text) at follow-up in fully adjusted models

Independent variables	Men OR (95% CI)	Women OR (95% CI)
Continuous variables^a		
Age (years)	1.05* (1.04–1.05)	1.06* (1.05–1.07)
Perceived stress (PSS-4)	0.97 (0.88–1.07)	1.20*** (1.03–1.38)
Depressive mood (QD2A)	1.02 (0.99–1.04)	0.97 (0.94–1.01)
Perceived health status (10-point scale)	1.02 (0.99–1.05)	0.97 (0.92–1.01)
Heart rate (beats per minute)	1.03* (1.03–1.04)	1.03* (1.02–1.04)
Fasting glycemia (mmol/l)	1.01* (1.00–1.01)	1.00 (1.00–1.01)
Interval between visits (years)	1.09* (1.06–1.12)	1.09* (1.05–1.13)
Discrete variables		
Occupational status		
High	Reference	Reference
Medium	1.06 (0.95–1.18)	1.14 (0.95–1.37)
Low	1.32* (1.15–1.53)	1.41*** (1.00–1.99)
Unemployed	1.01 (0.85–1.19)	0.91 (0.69–1.20)
Unpaid occupation	1.51 (0.87–2.63)	1.19 (0.93–1.53)
Living alone (vs. not living alone)	1.10 (0.98–1.24)	0.96 (0.81–1.13)
BMI		
<18.5	0.65 (0.36–1.17)	0.75 (0.48–1.18)
18.5–24.9	Reference	Reference
25–29.9	1.57* (1.44–1.73)	1.92* (1.62–2.26)
≥30	2.59* (2.17–3.09)	2.59* (1.98–3.37)
Smoking status		
Nonsmokers	Reference	Reference
Ex-smokers	1.13*** (1.02–1.26)	0.80*** (0.64–0.99)
1–10 cigarettes/day	0.97 (0.84–1.12)	0.81 (0.62–1.06)
11–20 cigarettes/day	1.17*** (1.00–1.37)	1.22 (0.91–1.64)
>20 cigarettes/day	1.49** (1.17–1.90)	1.33 (0.75–2.36)
Alcohol intake		
0 glasses/week	Reference	Reference
1–6 glasses/week for women or 1–13 glasses/week for men	1.34* (1.21–1.47)	1.35** (1.13–1.61)
7–20 glasses/week for women or 14–27 glasses/week for men	0.74** (0.61–0.89)	0.96 (0.73–1.26)
>21 glasses/week for women or >28 glasses/week for men	1.14 (0.91–1.44)	0.66 (0.35–1.24)
≥1 h of walking/day (vs. <1 h)	1.10*** (1.01–1.21)	0.98 (0.84–1.13)
Familial history of hypertension	1.29* (1.16–1.43)	1.30* (1.12–1.51)

BP, blood pressure; CI, confidence interval; OR, odds ratio; PSS-4, 4-item Perceived Stress Scale; QD2A, Questionnaire of Depression 2nd version, Abridged.

^aOR is given per 5-point increment for the PSS-4 and per unit for the other continuous variables.

* $P < 0.001$.

** $P < 0.01$.

*** $P < 0.05$.

of BP in the long run. In addition, women might also cope with stress with behaviors that were not adjusted for in the current analysis. For example, perceived stress is associated with more frequent consumption of sweets/fast foods in women especially [37] and might be a barrier to engage in health-promoting behaviors like physical exercise or refraining from snacking [38].

Finally, at a neural level, the impact of acute stress on BP depends on the interplay of inhibitory control from prefrontal regions with excitatory input from limbic regions [39]. During acute stress, men might respond with a more favorable cortical–limbic balance than women that may result in lower effects of stress on BP levels [40,41].

Differences in the association of baseline-perceived stress with the occurrence of high BP according to occupational status among women mirror the results of our previous cross-sectional study among men and women [21], as well as those from stress at work studies [22]. Occupational categories may differ in terms of exposure to work-related stress and particularly to job strain, which combines high job demands with low control at work [32] and tends to be associated with both high BP and lower

occupational category [22,42]. Beyond job strain, perceived stress may also relate to exposure to occupational stressors that are specific to certain occupational categories (e.g. noise, cardiotoxic chemicals) and differently associated with the risk of hypertension [43,44]. Participants with lower occupational status might also have been less likely to deal with stress with adaptive health behaviors (e.g. physical activity) and more with detrimental ones (e.g. alcohol consumption) [45]. Finally, lower socioeconomic status may be associated with lower probability to be diagnosed with hypertension or to take an antihypertensive drug once diagnosed [46], even in countries with an equal access to care [47,48]. This is consistent with the small number of women of low occupational status taking antihypertensive drugs at follow-up.

It is, however, not clear why the above-mentioned mechanisms should apply for women only. This is unlikely to be explained in terms of statistical power due to the greater number of men among each occupational categories in which the association was significant. First, according to the Karasek model, differences in the ratio between job demands and latitude decision across

TABLE 3. Association between baseline perceived stress and high blood pressure (see text) at follow-up across occupational categories in women

Occupational status	OR (95% CI)
High	0.89 (0.63–1.25)
Medium	1.35* (1.09–1.67)
Low	2.00** (1.06–3.78)
Unemployed	1.27 (0.83–1.94)
Unpaid occupation	1.03 (0.69–1.52)

Odds ratios (ORs) are given per 5-point increment of the 4-item Perceived Stress Scale score (ie, the difference between the 25th and the 75th percentile). CI, confidence interval.
 * $P < 0.01$.
 ** $P < 0.05$.

occupational categories might be greater in women than in men [49]. Second, according to the Siegrist model, differences in the ratio between reward and efforts at work might also be greater in women [50]. Interestingly, effort–reward imbalance has recently been found to predict future high BP in women only [20]. According to these two well defined, internationally recognized models, such discrepancies may explain why perceived stress might have a particular impact among women of lower status. Third, in addition to occupational stressors, women are more likely than men to be exposed to nonoccupational stressors such as household tasks, child care, care of sick or elderly relatives [51]. Perceived stress in women of low occupational status might thus be more likely to overwhelm their coping resources owing to the cumulative effects of these two sources of stress. In addition, sex differences in coping strategies, including the

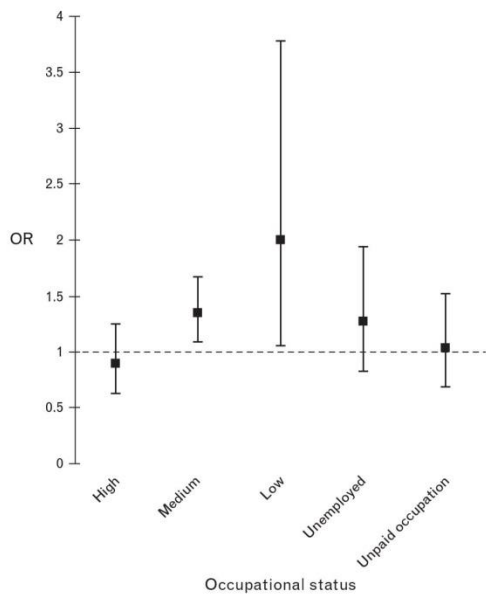


FIGURE 1 Association between baseline perceived stress and high blood pressure (see text) at follow-up across occupational categories in women. Odds ratios (ORs) are given per 5-point increment of the 4-item Perceived Stress Scale score (ie, the difference between the 25th and the 75th percentile).

above-mentioned proneness to rumination, might depend upon occupational status, so that these differences might be less marked in individuals of high status [52,53]. In accordance with this hypothesis, a large cohort study recently found neuroticism (ie, a personality trait associated with poor emotion regulation) to predict cardiovascular mortality in women of low socioeconomic status, but not in men regardless of their socioeconomic status [54].

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the largest study to address this question and the first one to show that sex moderates the association between perceived stress and high BP. Strengths of the study are its prospective design, a large sample size allowing subsample analyses and the wide set of covariates considered, including a measure of depressive mood. For women, the potential role of menopause was taken into account. Some limitations should also be acknowledged. First, BP was not measured at several successive consultations. However, high BP has been associated with cardiovascular mortality in the IPC cohort study [55], as well as in other cohorts [56–58]. Furthermore, taking the use of antihypertensive drugs as an alternative endpoint, baseline-perceived stress remained positively associated with future high BP among women of medium occupational status. Second, some potential confounders were not measured, such as diet, salt consumption, ethnicity, social support, and personality variables. Likewise, mental health was not fully explored and the QD2A does not allow making the diagnosis of clinical depression. As regards considered confounders, their measures might have been too crude or changes might have occurred during the follow-up in relation to perceived stress. However, these changes are unlikely to account for the prospective association of baseline-perceived stress with high BP at follow-up, as this association remained significant even when adjusting for confounders measured at follow-up. Third, a large sample size ensures statistical power, but not clinical significance, because even small differences may reach statistical significance. Finally, the IPC cohort is not representative of the general French population. Study recruitment was limited to the Paris area and two-thirds of the participants were men, which potentially limits the generalizability of our results. Compared with the Paris area inhabitants, individuals in the IPC cohort were less likely to live alone, and more likely to have a professional activity and a higher occupational status (<http://www.recensement.insee.fr/home.action>). In addition, the present participants had asked for two preventive medical examinations, and thus may presumably display increased interest in their own health. For instance, they were more likely to have a normal BMI and to be nonsmokers than the individuals who had only one health check-up at the IPC Center. However, the incidence of high BP in the present sample was consistent with the incidence of hypertension in France [59]. Furthermore, these potential selection biases are unlikely to account for the relationships we found within the present sample, especially those characterized by the interactions of stress with gender and occupational status.

Perspectives

Although previous studies failed to establish stress as a risk factor for hypertension, the present results suggest that overlooking the moderating role of sex and occupational status might have blurred the relationship between stress and hypertension. From a clinical perspective, they suggest that perceived stress could be considered as a risk factor for hypertension in women of lower occupational status. Further studies are warranted to elucidate the mechanisms of this association, as such knowledge may eventually inform prevention strategies.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS, France) and the Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Paris (CPAM-P, France) for helping make this study possible.

E.W. was supported by a grant from GESTES/Région Île-de-France. S.C. has received speaker or consulting fees from Servier, Novo, HRA Pharma, AstraZeneca and Sanofi. T.S. has received unrestricted research grants from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis and Servier; speaker and consulting fees from AstraZeneca, Bayer-Schering, Eli-Lilly and Sanofi-Aventis. N.D. has received research grants from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company; advisory panels or lecture fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis and Servier. F.L. had received fees from Bristol-Myers-Squibb, Euthérapie, Lundbeck and Otsuka Pharmaceuticals, France. S.M.C. had received fees from Pfizer, MSD, Servier, Gilead, Novo Nordisk, AstraZeneca, Pierre Fabre and Janssen. C.L. has received grants from Pasteur Mutualité, Lundbeck and has received fees from AstraZeneca, Lundbeck, Pfizer, Pierre Fabre and Servier.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Marshall JJ, Wolfe CDA, McKeivitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ* 2012; 345:e3953.
- Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychol Bull* 2008; 134:829–885.
- Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens* 2009; 23:12–19.
- Cohen S, Janicki-Deverts D. Who's stressed? Distributions of psychological stress in the United States in probability samples from 1983, 2006, and 2009. *J Appl Soc Psychol* 2012; 42:1320–1354.
- Matud MP. Gender differences in stress and coping styles. *Pers Individ Dif* 2004; 37:1401–1415.
- Nolen-Hoeksema S. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu Rev Clin Psychol* 2012; 8:161–187.
- Godet-Mardrossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:213–220.
- Gudmundsdottir H, Høiegggen A, Stenehjem A, Waldum B, Os I. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3:137–146.
- Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system. *Gen Med* 2012; 9:287–291.
- Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24:740–749.
- Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertens Res* 2012; 35:148–152.
- Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESI, 1982–1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158:2341–2348.
- Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001; 179:498–502.
- Williams SA, Kasl SV, Heiat A, Abramson JL, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom Med* 2002; 64:6–12.
- Lemogne C, Niedhammer I, Khlal M, Ravaud JF, Guillemin F, Consoi SM, et al. Gender differences in the association between depressive mood and mortality: a 12-year follow-up population-based study. *J Affect Disord* 2012; 136:267–275.
- Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 2002; 106:1229–1236.
- André-Petersson L, Engström G, Hedblad B, Janzon I, Rosvall M. Social support at work and the risk of myocardial infarction and stroke in women and men. *Soc Sci Med* 2007; 64:830–841.
- Toivanen S, Hemström O. Is the impact of job control on stroke independent from socioeconomic status? A large-scale study of the Swedish working population. *Stroke* 2008; 39:1321–1323.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2009; 169:56–61.
- Gilbert-Ouimet M, Brisson C, Vézina M, Milot A, Blanchette C. Repeated exposure to effort-reward imbalance, increased blood pressure, and hypertension incidence among white-collar workers: effort-reward imbalance and blood pressure. *J Psychosom Res* 2012; 72:26–32.
- Wiemik E, Pannier B, Czernichow S, Nabi H, Hanon O, Simon T, et al. Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. *Hypertension* 2013; 61:571–577.
- Landsbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, Warren K, Schwartz JE. Lower socioeconomic status among men in relation to the association between job strain and blood pressure. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29:206–215.
- Tsutsumi A, Kayaba K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc Sci Med* 2011; 72:1652–1658.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
- Licht CM, Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R, Penninx BW. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension* 2009; 53:631–638.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24:385–396.
- Lesage F-X, Berjot S, Deschamps F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25:178–184.
- Nabi H, Chastang J-F, Lefèvre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot MG, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension* 2011; 57:710–716.
- Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W, Simon M, Thibault A. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le

- Questionnaire QD2: I. Construction, structure factorielle et propriétés métriques. *Rev Psychol Appl* 1984; 34:229–250.
30. Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W, Simon M, Thibault A. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2. II: Forme abrégée QD2A. *Rev Psychol Appl* 1984; 34:323–340.
 31. Lemogne C, Thomas F, Consoli SM, Pannier B, Jégo B, Danchin N. Heart rate and completed suicide: evidence from the IPC cohort study. *Psychosom Med* 2011; 73:731–736.
 32. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 380:1491–1497.
 33. Barrett LF, Lane RD, Sechrest L, Schwartz GE. Sex differences in emotional awareness. *Pers Soc Psychol Bull* 2000; 26:1027–1035.
 34. Tamres LK, Janicki D, Helgeson VS. Sex differences in coping behavior: a meta-analytic review and an examination of relative coping. *Pers Soc Psychol Rev* 2002; 6:2–30.
 35. Radstaak M, Geurts SAE, Brosschot JF, Gillessen AHN, Kompier MAJ. The role of affect and rumination in cardiovascular recovery from stress. *Int J Psychophysiol* 2011; 81:237–244.
 36. Johnson JA, Lavoie KL, Bacon SL, Carlson LE, Campbell TS. The effect of trait rumination on adaptation to repeated stress. *Psychosom Med* 2012; 74:258–262.
 37. Mikolajczyk RT, El Ansari W, Maxwell AE. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutr J* 2009; 8:31.
 38. Soffer M. The role of stress in the relationships between gender and health-promoting behaviours. *Scand J Caring Sci* 2010; 24:572–580.
 39. Gianaros PJ, Sheu LK. A review of neuroimaging studies of stressor-evoked blood pressure reactivity: Emerging evidence for a brain-body pathway to coronary heart disease risk. *Neuroimage* 2009; 47:922–936.
 40. Wang J, Korczykowski M, Rao H, Fan Y, Pluta J, Gur RC, et al. Gender difference in neural response to psychological stress. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007; 2:227–239.
 41. Domes G, Schulze L, Böttger M, Grossmann A, Hauenstein K, Wirtz PH, et al. The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31:758–769.
 42. Rosenthal T, Alter A. Occupational stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:2–22.
 43. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D, Sancini A, Tomao E, Rosati MV, et al. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. *Sci Total Environ* 2010; 408:681–689.
 44. Poreba R, Poreba M, Gać P, Andrzejak R. Ambulatory blood pressure monitoring and structural changes in carotid arteries in normotensive workers occupationally exposed to lead. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30:1174–1180.
 45. Siegrist J, Rödel A. Work stress and health risk behavior. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32:473–481.
 46. Grotto I, Huerta M, Sharabi Y. Hypertension and socioeconomic status. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:335–339.
 47. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, Diène E. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF study. *Hypertension* 2002; 39:1119–1125.
 48. Paulsen MS, Andersen M, Munck AP, Larsen PV, Hansen DG, Jacobsen IA. Socio-economic status influences blood pressure control despite equal access to care. *Fam Pract* 2012; 29:503–510.
 49. Niedhammer I, Chastang J-F, Levy D. Exposition aux facteurs psychosociaux au travail du modèle de Karasek en France : étude méthodologique à l'aide de l'enquête nationale Sumer. *Travailler* 2007; 17:47–70.
 50. Niedhammer I, Tek M-L, Starke D, Siegrist J. Effort-reward imbalance model and self-reported health: cross-sectional and prospective findings from the GAZEL cohort. *Soc Sci Med* 2004; 58:1531–1541.
 51. Lundberg U, Mårdberg B, Frankenhaeuser M. The total workload of male and female white collar workers as related to age, occupational level, and number of children. *Scand J Psychol* 1994; 35:315–327.
 52. Narayanan L, Menon S, Spector PE. Stress in the workplace: a comparison of gender and occupations. *J Organ Behav* 1999; 20:63–73.
 53. Torkelson E, Muhonen T. The role of gender and job level in coping with occupational stress. *Work Stress* 2004; 18:267–274.
 54. Hagger-Johnson G, Roberts B, Boniface D, Sabia S, Batty GD, Elbaz A, et al. Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey). *Psychosom Med* 2012; 74:596–603.
 55. Thomas F, Blacher J, Benetos A, Safar ME, Pannier B. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008; 26:1072–1077.
 56. Kelly TN, Gu D, Chen J, Huang JF, Chen JC, Duan X, et al. Hypertension subtype and risk of cardiovascular disease in Chinese adults. *Circulation* 2008; 118:1558–1566.
 57. Dorjgochoo T, Shu XO, Zhang X, Li H, Yang G, Gao L, et al. Relation of blood pressure components and categories and all-cause, stroke and coronary heart disease mortality in urban Chinese women: a population-based prospective study. *J Hypertens* 2009; 27:468–475.
 58. Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okamura T, Murakami Y, Fujiyoshi A, et al. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens* 2012; 30:2299–2306.
 59. Meneton P, Heudes D, Bertrais S, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Ménard J. High incidence of hypertension in middle-aged French adults in the late 1990s. *J Hum Hypertens* 2008; 22:211–213.

Reviewers' Summary Evaluation

Reviewer 1

The possible role of stress as a cardiovascular risk factor has been always largely debated. This interesting study performed in a very large population demonstrates that women with low occupational status have an increased risk to develop stress related high blood pressure values. The same relationship is not present in men. Apart from the relevant demonstration of a pathogenic role for stress in the development of hypertension, the major finding of the present study is the confirmation of different pathophysiological mechanisms of cardiovascular risk in men and women. It is time to consider gender medicine as a relevant issue which needs to be consistently investigated in the next future.

Reviewer 2

The new message of this study is that all subjects are not equal with regards to the blood pressure consequence of perceived stress. In particular, women are more prone to develop hypertension when exposed to high level of perceived stress than men, particularly when they are at low occupational status. This interesting result paves the way for potential preventive actions dedicated to these populations. Some limitations are acknowledged, particularly the lack of serial blood pressure measurement and the absence of ambulatory measurements. Taken as a whole, this study emphasizes the need of considering gender as a potential modifying factor in these kinds of studies

Annexe D. Comparaison des caractéristiques des participants inclus et exclus de l'étude n° 1

VARIABLES QUANTITATIVES	Participants exclus de l'étude		Participants inclus dans l'étude (N=19 766)
	N	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Stress perçu (PSS-4)	25 597	4,5 (3,2)	3,6 (2,9)
Age (années)	26 744	47,3 (14,1)	46,8 (9,3)
Délai (années)	26 744	5,1 (2,4)	5,8 (2,1)
Humeur dépressive (QD2A)	24 978	2,1 (3,0)	1,4 (2,3)
Pression artérielle systolique (mmHg)	26 025	135,0 (19,5)	121,6 (9,8)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	25 956	80,5 (12,2)	73,9 (7,4)
Fréquence cardiaque (bpm)	23 191	64,3 (10,6)	61,8 (9,3)
Glycémie	26 573	97,5 (17,7)	96,2 (12,3)
Etat de santé perçu (sur 10 points)	26 652	7,1 (1,8)	7,7 (1,6)
VARIABLES QUALITATIVES		N (%)	N (%)
Sexe			
Hommes		16 444 (61,5)	13 652 (69,1)
Femmes		10 300 (38,5)	6 114 (30,9)
Situation familiale			
Vit seul		7 667 (28,8)	4 572 (23,1)
Ne vit pas seul		18 962 (71,2)	15 194 (76,9)
Antécédents familiaux de HTA			
Non		18 074 (67,6)	14 695 (74,3)
Oui		8 669 (32,4)	5 071 (25,7)
PCS			
Elevée		7 832 (29,4)	8 310 (42,0)
Moyenne		7 526 (28,2)	6 024 (30,5)
Basse		2 728 (10,2)	1 910 (9,7)
Chômeurs		5 345 (20,1)	2 726 (13,8)
Sans activité rémunérée		3 225 (12,1)	796 (4,0)

Statut tabagique

Non-fumeurs	14 724 (56,6)	10 758 (54,4)
Anciens fumeurs	5 391 (20,7)	4 312 (21,8)
1-10 cigarettes/jour	3 039 (11,7)	2 466 (12,5)
11-20 cigarettes/jour	2 125 (8,2)	1 730 (8,8)
>20 cigarettes/jour	746 (2,9)	500 (2,5)

Consommation d'alcool

Non buveurs ^a	16 511 (61,8)	11 263 (57,0)
Buveurs légers ^b	6 657 (24,9)	6 237 (31,6)
Buveurs modérés ^c	2 274 (8,5)	1 630 (8,2)
Gros buveurs ^d	1 292 (4,8)	636 (3,2)

Activité physique régulière

<1 heure de marche/jour	14 152 (52,9)	10 641 (53,8)
≥1 heure de marche/jour	12 590 (47,1)	9 125 (46,2)

Indice de masse corporelle (kg/m²)

<18,5	654 (2,5)	385 (1,9)
18,5-24,9	13 134 (49,5)	11 732 (59,4)
25-29,9	9 618 (36,2)	6 596 (33,4)
≥30	3 128 (11,8)	1 053 (5,3)

Diabète

Non	25 593 (96,3)	19 511 (98,7)
Oui	984 (3,7)	255 (1,3)

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

bpm : battements par minute ; ET : écart-type ; HTA : hypertension artérielle ; PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; QD2A : Questionnaire d'auto-évaluation de la dépression de Pichot.

Toutes les variables présentent des différences entre groupes significatives ($p < 0,05$) sauf pour l'activité physique régulière ($p = 0,05$).

Annexe E. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study (*Diabetes & Metabolism*)

+Model
DIABET-744; No. of Pages 8

ARTICLE IN PRESS



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Diabetes
& *Metabolism*

Diabetes & Metabolism xxx (2016) xxx–xxx

Original article

Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study

E. Wiernik^{a,b,*}, H. Nabi^{a,b}, F. Thomas^c, B. Pannier^{c,d}, O. Hanon^{e,f}, T. Simon^{g,h,i}, J.-M. Simon^j,
N. Danchin^{c,e,k}, F. Limosin^{e,l,m}, S. Czernichow^{b,n}, C. Lemogne^{e,l,m}

^a *Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, 94807 Villejuif, France*

^b *Université Versailles–Saint-Quentin, 78000 Versailles, France*

^c *IPC Center, 75016 Paris, France*

^d *Hôpital Manhes, 91700 Fleury-Mérogis, France*

^e *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, 75006 Paris, France*

^f *AP–HP, Hôpital Broca, Service de Gériatrie, 75013 Paris, France*

^g *Inserm, U-1148, 75018 Paris, France*

^h *Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC), 75006 Paris, France*

ⁱ *AP–HP, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris, France*

^j *AP–HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Service d'Oncologie Radiothérapique, 75013 Paris, France*

^k *AP–HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Cardiologie, 75015 Paris, France*

^l *Inserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 75014 Paris, France*

^m *AP–HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, 75015 Paris, France*

ⁿ *AP–HP, Hôpital Ambroise-Paré, Unité de Nutrition, 92104 Boulogne-Billancourt, France*

Received 16 November 2015; received in revised form 20 January 2016; accepted 31 January 2016

Abstract

Aim. – The role of stress in the onset of type 2 diabetes is a widespread lay belief, yet observational studies have produced inconsistent results. This study aimed to test the hypothesis that the association between perceived stress and incident diabetes might depend on occupational status (OS).

Methods. – The four-item Perceived Stress Scale (PSS-4) was completed at baseline by 22,567 participants in the labour force (16,193 men, 6374 women; mean age: 44.5 ± 9.8 years) who had undergone two health checkups subsidized by the French national healthcare system. All subjects were free from diabetes at baseline, defined as a fasting blood glycaemia ≥ 7 mmol/L or the use of antidiabetic drugs.

Results. – After a mean follow-up of 5.3 ± 2.1 years, 527 participants (2.3%) had incident diabetes. After adjusting for sociodemographic, behavioural and biomedical risk factors as well as self-rated health, the association between baseline perceived stress and diabetes at follow-up was non-significant for the total study population. However, perceived stress was significantly associated with incident diabetes in participants of low OS [odds ratio (OR) for a five-point increment: 1.39; 95% confidence interval (CI): 1.02–1.90]. In contrast, there was a negative association between perceived stress and diabetes among those of high OS (OR: 0.60; 95% CI: 0.41–0.88) and no association within other occupational categories. The interaction between perceived stress and OS was significant ($P < 0.01$).

Conclusion. – This study suggests that the association between perceived stress and diabetes onset is dependent on OS. Furthermore, this association does not appear to be explained by the classical risk factors for diabetes.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Diabetes mellitus; Longitudinal studies; Occupational status; Psychological stress; Risk factors

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; IPC, *Investigations Préventives et Cliniques* (Preventative and Clinical Investigations); OR, odds ratio; OS, occupational status; PSS-4, four-item Perceived Stress Scale; SES, socioeconomic status.

* Corresponding author at: Inserm, U1018, Hôpital Paul-Brousse, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France. Tel.: +33 1 45 59 51 17; fax: +33 1 77 74 74 03.

E-mail address: emmanuel.wiernik@inserm.fr (E. Wiernik).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

1262-3636/© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

1. Introduction

Around 382 million people worldwide have diabetes [1] and the prevalence of this disease is increasing. Diabetes is predicted to become the fifth leading cause of death by 2030 [2]. Type 2 diabetes (T2D) represents about 90% of all cases, and its risk factors may be either non-modifiable (for example, age and family history) or modifiable (such as obesity and physical inactivity). The involvement of stress in the onset of T2D is an old hypothesis [3,4] and a widespread lay belief [5]. This belief can influence medical adherence, which is a core issue in diabetes management [6]. Patients may be less likely to persistently adhere to antidiabetic drug treatments or lifestyle changes if they believe that glycaemic control mainly depends on stress [7]. However, epidemiological observational studies of this topic are scarce and have produced inconsistent results [8–12]. One possible reason for these conflicting results is that the role of some factors as effect modifiers has been overlooked. In fact, the hypothesis that the association between stress and diabetes onset might be affected by socioeconomic status (SES) has never been tested.

A growing body of evidence suggests that the association of various psychological variables with cardiovascular diseases might be stronger among individuals of low SES [13–15]. These recent results encourage looking for potential mediators that might explain the greater impact of stress-related variables on cardiovascular disease risk among such individuals. For example, hypertension has been found to be more tightly correlated with perceived stress in low SES individuals [16,17]. As regards incident diabetes, two studies found that the increased risk associated with major depression or depressive symptoms was of greater magnitude among individuals of low SES [18,19]. However, neither of these two studies were specifically examining psychological stress.

Here, our present study aimed to test the hypothesis that the association between perceived stress and incident diabetes might depend on occupational status (OS). OS is a useful proxy for SES as it integrates educational achievements, the skills required to obtain a job, long-term associated rewards (including, but not limited to, income) and several job characteristics, such as working conditions and latitude in decision-making [20]. More specifically, our hypothesis was that perceived stress at baseline would be associated with incident diabetes at follow-up to a greater extent among individuals of low OS.

2. Methods

2.1. Participants

According to the longitudinal design of our study and its objective, the target population comprised all subjects in the labour force (working participants and those seeking employment) who had undergone at least two health checkups at the *Investigations Préventives et Cliniques* (IPC; Preventative and Clinical Investigations) Centre in Paris, France, between October 1998 and December 2011, with a time interval between visits of 1 year or more. This medical centre, which is subsidized by the French national healthcare system, offers all working and

retired individuals, and their families, a free medical examination with a minimum interval ranging from 1 to 5 years. It carries out approximately 25,000 examinations per year of people living in the Paris area. All clinical and biological parameters are evaluated on the same examination day. In the case of participants who benefited from more than two examinations, only data from the first and second examinations were considered. Eligibility criteria were: ≥ 18 years of age at the first visit; able to fill out the study questionnaires; no missing data for selected variables (see below); and free from diabetes at the first visit (fasting blood glucose < 7 mmol/L and no use of antidiabetic drugs). To minimize potential biases, individuals who reported using psychotropic drugs were not included.

The IPC Centre received authorization from the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL; National Data Processing and Liberties Commission) to conduct these analyses. All subjects ($n = 22,567$) gave their informed consent at the time of the first examination. Data were rendered anonymous before analysis.

2.2. Blood glucose and diabetes

Fasting blood samples were taken to measure glucose, using an enzymatic method and a fully automated Hitachi 917 analyzer (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan). The outcome for the present study was diabetes at the second visit, defined as blood glucose levels ≥ 7 mmol/L or the use of antidiabetic drugs (see below).

2.3. Perceived stress

Perceived stress was measured with the French version of the four-item Perceived Stress Scale (PSS-4) [21,22]. Each item is rated on a scale of 0 to 4 (Text S1; see supplementary data associated with this article online). The PSS-4 total score ranges from 0 to 16; it has a one-factor structure and satisfactory internal consistency ($\alpha = 0.73$). The scale measures the degree to which situations in a person's life over the past month are appraised as stressful ('In the past month, how often have you felt it was difficult to control the important things in your life?'). To obtain meaningful odds ratios (ORs), the variable was rescaled, using the difference between the 25th and 75th percentiles as the unit of measure.

2.4. Occupational status

Current occupation was self-reported as a free text response, then coded according to the French 'Occupations and Socio-occupational Categories' [*Professions et Catégories Socioprofessionnelles* (PCS)] classification system [23]. Current unemployment was also self-reported. Because recruitment at the IPC Centre was mostly restricted to salaried workers, some groups (such as farmers) are not represented. To achieve sufficient statistical power to test the hypothesized interaction, OS was categorized in four broad classes:

- high (such as managers);

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

- medium (such as clerks and first-line supervisors);
- low (including plant and machine operators, and cleaners);
- unemployed participants (those seeking employment).

The use of three categories among working participants is commonplace among occupational cohorts examining the relationships between psychosocial variables and physical health outcomes [24].

2.5. Other variables

Other variables included the time interval between visits, age, gender, family history of diabetes (yes/no), smoking status (non-smoker, ex-smoker, current smoker of 1–10 cigarettes/day, 11–20 cigarettes/day, >20 cigarettes/day), alcohol intake (0 glasses/week, 1–6 glasses/week for women or 1–13 glasses/week for men, 7–20 glasses/week for women or 14–27 glasses/week for men, >21 glasses/week for women or >28 glasses/week for men) [25], regular physical activity (a ‘yes’ response to the following question: ‘Do you regularly perform physical exercise estimated equivalent to at least one hour/day of walking?’), as well as triglycerides and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol measured from fasting blood samples. Body mass index (BMI) was also calculated and categorized into four classes (< 18.5, 18.5–24.9, 25–29.9 and ≥ 30 kg/m²). Because of the small number of diabetic subjects ($n=2$) in the underweight category, the first and second classes were merged for the subsequent analyses.

To adjust our analyses for any potential unmeasured health problems, self-rated health was also assessed by the following question: ‘Given your age, please indicate a score between 0 and 10 reflecting your health as you feel’ (with 10 considered to be ‘excellent health’). This simple question has been increasingly employed as a general health indicator in epidemiological and medical research since the 1970s, and has demonstrated a strong relationship with several health outcomes [26].

Current medications were self-reported, including diuretics, antihypertensive drugs (other than diuretics), medications ‘to sleep’ or ‘for anxiety or depression’ and antidiabetic drugs. Participants were considered to have high blood pressure (BP) if they had a systolic BP ≥ 140 mmHg or a diastolic BP ≥ 90 mmHg, or reported the use of an antihypertensive drug. Among participants taking diuretics, only those who reported doing this ‘to lower blood pressure’ were considered to have hypertension.

2.6. Statistical analysis

The dependent variable was diabetes at follow-up (the second visit) and, according to the main aim of the study, the independent variables were those measured at baseline (the first visit). The relationship between perceived stress at baseline and the likelihood of having diabetes at follow-up was examined using four multivariable binary logistic-regression models with odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Model 1 included non-modifiable risk factors (age, gender, family history of diabetes), OS and time interval between the two visits. Model 2 included further behavioural risk factors (smoking status,

alcohol intake, physical activity). Model 3 was even further adjusted for biomedical risk factors (HDL cholesterol, triglycerides, BMI and high BP) and, finally, model 4 was further adjusted to include self-rated health. According to the main hypothesis—that the association between stress and diabetes might vary across OS categories—our plan was to stratify analyses by OS, and then test the interaction between stress and OS.

Three sensitivity analyses were also carried out. In the first, participants who reported using psychotropic drugs were included. In the second one, diabetes was defined on the basis of medication only (taking at least one antidiabetic drug regardless of blood glucose values), while participants with blood glucose levels ≥ 7 mmol/L not taking antidiabetic drugs were excluded. In the third analysis, participants whose OS had changed between the first and second visits were excluded. All statistical analyses were carried out with Stata version 12.0 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3. Results

Fig. S1 (see supplementary data associated with this article online) represents a flow chart of study population selection. The final study population consisted of 22,567 participants (16,193 men and 6374 women) with a mean age of 44.5 ± 9.8 years. Their mean perceived stress score was 4.0 ± 3.0 , with a five-point difference between the 25th and 75th percentiles.

After a mean follow-up of 5.3 ± 2.1 years, 527 participants (2.3%) had incident diabetes, including 191 participants taking antidiabetic drugs at the time of follow-up. Table 1 compares the baseline characteristics of all participants according to the presence of diabetes at follow-up. The time interval between visits was significantly longer in participants with diabetes at follow-up (5.8 ± 1.9 years) than in those without diabetes (5.3 ± 2.1 years; $P < 0.001$).

The associations between perceived stress and incident diabetes according to OS are presented in Table 2. For the total study population, the association between baseline perceived stress and diabetes at follow-up was not significant with any model. In contrast, most of the variables at baseline, including OS, were associated with incident diabetes at follow-up (Table S1; see supplementary data associated with this article online). As hypothesized, however, perceived stress at baseline was significantly associated with incident diabetes at follow-up only in participants of low OS, whatever the model (Table 2). In contrast, there was a negative association between perceived stress and diabetes among those of high OS, and no association among other occupational categories, whatever the model. The interaction between perceived stress and OS was significant in all models ($P \leq 0.01$).

Post-hoc analysis examined whether the risk of diabetes increased or decreased with a dose–response relationship among participants with low or high OS, respectively. To this end, perceived stress was categorized into OS-specific tertiles, and a linear P for trend computed. In line with our hypothesis, support was found for a dose–response relationship in both cases, albeit in opposite directions (Fig. 1). Our study also examined whether the OR of the association between stress and diabetes

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

Table 1
Baseline characteristics of participants according to diabetes status at follow-up.

Continuous variables	Without diabetes at follow-up (n = 22,040)	With diabetes at follow-up (n = 527)	P ^a
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Perceived stress (PSS-4)	4.0 (3.0)	4.2 (3.0)	0.092
Age (years)	44.3 (9.8)	49.6 (8.0)	< 0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	94.2 (8.9)	106.9 (10.6)	< 0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	60.0 (16.1)	54.3 (14.8)	< 0.001
Triglycerides (mg/dL)	95.5 (56.5)	131.5 (81.5)	< 0.001
Self-rated health (10-point scale)	7.5 (1.7)	7.2 (1.9)	< 0.001
Discrete variables	n (%)	n (%)	
Gender			< 0.001
Men	15,760 (71.5)	433 (82.2)	
Women	6280 (28.5)	94 (17.8)	
Family history of diabetes			< 0.001
No	17,902 (81.2)	365 (69.3)	
Yes	4138 (18.8)	162 (30.7)	
Occupational status			< 0.001
High	8261 (37.5)	147 (27.9)	
Medium	6120 (27.8)	149 (28.3)	
Low	2750 (12.5)	141 (26.8)	
Unemployed	4909 (22.3)	90 (17.1)	
Smoking status			< 0.001
Non-smoker	12,041 (54.6)	255 (48.4)	
Ex-smoker	4626 (21.0)	135 (25.6)	
1–10 cigarettes/day	2891 (13.1)	55 (10.4)	
11–20 cigarettes/day	1936 (8.8)	55 (10.4)	
> 20 cigarettes/day	546 (2.5)	27 (5.1)	
Alcohol intake			0.012
Non-drinker ^b	13,895 (63.0)	303 (57.5)	
Light drinker ^c	4476 (20.3)	126 (23.9)	
Moderate drinker ^d	2502 (11.4)	58 (11.0)	
Heavy drinker ^e	1167 (5.3)	40 (7.6)	
Regular physical activity			0.18
< 1 h of walking/day	12,069 (54.8)	304 (57.7)	
≥ 1 h of walking/day	9971 (45.2)	223 (42.3)	
Body mass index (kg/m ²)			< 0.001
< 25	12,604 (57.2)	129 (24.5)	
25–29.9	7730 (35.1)	241 (45.7)	
≥ 30	1706 (7.7)	157 (29.8)	
High blood pressure (see text)			< 0.001
No	16,493 (74.8)	241 (45.7)	
Yes	5547 (25.2)	286 (54.3)	

PSS-4: four-item Perceived Stress Scale; SD: standard deviation; HDL: high-density lipoprotein.

^a By Chi² or F test as appropriate.

^b 0 glasses/week.

^c 1–6 glasses/week for women, 1–13 glasses/week for men.

^d 7–20 glasses/week for women, 14–27 glasses/week for men.

^e > 21 glasses/week for women, > 28 glasses/week for men.

was significantly increased from high to low OS. On including only participants with high, medium or low OS, there was a significant interaction between perceived stress and OS taken as a linear variable ($P=0.002$, model 4).

Sensitivity analyses were also performed. The first one, including participants taking psychotropic medications at baseline in the fully adjusted model (model 4), yielded similar findings: there was a trend towards a positive association among individuals of low OS (OR: 1.35, 95% CI: 1.00–1.82; $P=0.054$) and a trend towards a negative association among those of high OS (OR: 0.73, 95% CI: 0.52–1.02; $P=0.069$). In the second one

that defined diabetes cases at follow-up on the basis of antidiabetic drug use only, the fully adjusted model (model 4) yielded a similar positive association among individuals of low OS (OR: 1.69, 95% CI: 1.01–2.81; $P=0.046$) whereas, in participants of high OS, the association was no longer significant (OR: 0.94, 95% CI: 0.52–1.72; $P=0.85$). The third analysis, excluding participants whose OS had changed between the first and second visits, the fully adjusted model (model 4) again yielded similar findings: the interaction between perceived stress and OS was significant ($P=0.001$), with a trend towards a positive association among individuals of low OS (OR: 1.65, 95% CI: 0.97–2.81;

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. Diabetes Metab (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

Table 2
Multivariable associations [OR (95% CI)] between perceived stress and risk of diabetes at baseline and follow-up for the total study population stratified by occupational status (OS).

Number of cases/number of participants	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Total population: 527/22,567	1.10 (0.94–1.28)	1.07 (0.92–1.25)	1.05 (0.89–1.23)	1.01 (0.86–1.19)
High OS: 147/8408	0.66 (0.46–0.94)*	0.62 (0.43–0.89)**	0.62 (0.43–0.89)*	0.60 (0.41–0.88)**
Medium OS: 149/6269	1.14 (0.86–1.52)	1.13 (0.85–1.50)	1.12 (0.84–1.50)	1.06 (0.78–1.45)
Low OS: 141/2891	1.45 (1.09–1.95)*	1.46 (1.09–1.96)*	1.40 (1.03–1.90)*	1.39 (1.02–1.90)*
Unemployed: 90/4999	1.13 (0.81–1.57)	1.01 (0.72–1.43)	0.99 (0.70–1.41)	0.92 (0.65–1.32)

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Odds ratio (OR) per 5-point increment in four-item Perceived Stress Scale score (difference between 25th and 75th percentiles).

Model 1: non-modifiable risk factors (age + gender + family history of diabetes) + occupational status + time interval between visits; model 2: model 1 + behavioural risk factors (smoking status + alcohol intake + regular physical activity); model 3: model 2 + biomedical risk factors (body mass index + high blood pressure + triglycerides + high-density lipoprotein cholesterol); model 4: model 3 + self-rated health.

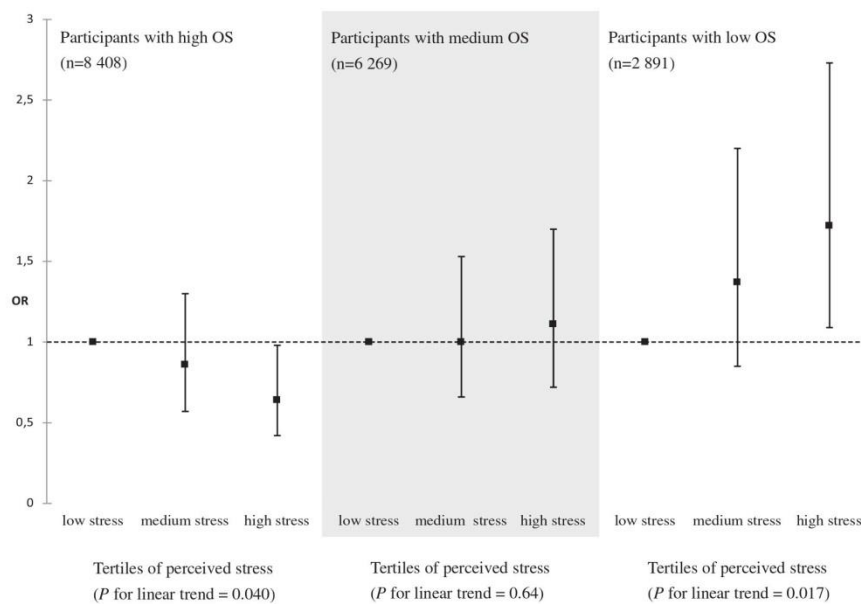


Fig. 1. Multivariable associations (OR, 95% CI) between occupational status (OS)-specific tertiles of baseline perceived stress and risk of diabetes at follow-up in the fully adjusted model (model 4). Odds ratios (ORs) were adjusted for age, gender, family history of diabetes, time interval between visits, smoking status, alcohol intake, regular physical activity, body mass index, high blood pressure, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and self-rated health.

$P = 0.07$) and a negative association among those of high OS (OR: 0.47, 95% CI: 0.26–0.83; $P < 0.05$).

4. Discussion

4.1. Summary of main findings

The present study aimed to explore the role of OS as an effect modifier of the association between perceived stress and incident diabetes. While there was no evident association between perceived stress and diabetes in the total study population

after adjusting for several covariates, the interaction between perceived stress and OS was significant. In analyses stratified by OS, perceived stress was positively associated with incident diabetes among participants of low OS, but this association was negative among participants of high OS. Further adjustment of all covariates did not substantially change the associations, suggesting that no sociodemographic variables, health behaviours or biomedical risk factors had any substantial mediating or confounding role. Post-hoc analyses found some support for a dose–response relationship in both cases. Sensitivity analyses, however, showed that the expected, positive association among

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. Diabetes Metab (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

individuals of low OS was perhaps more robust than the unexpected, negative association among those of high OS.

4.2. Explanatory hypotheses

As the negative association between perceived stress and diabetes in individuals of high OS was neither expected nor robust in sensitivity analyses, our main focus should be on the robust, positive association among those of low OS. Indeed, future studies looking for interactions between psychological factors and health outcomes may be worthwhile investigations, as other such negative associations in individuals of high SES have recently been published [13,16]. In the present study, however, this negative association vanished when diabetes was defined solely on the basis of antidiabetic drug use, which is a more specific measure of the outcome as it is based on physician diagnosis. In contrast, the positive association among individuals of low OS remained significant in this sensitivity analysis with an even higher OR (1.69 vs. 1.39).

Several mechanisms may be hypothesized to explain why perceived stress is more robustly associated with diabetes among individuals of low OS. First, perceived stress may partly involve work-related stress, which clearly relates to OS. Occupational categories may differ in terms of exposure to work-related stress and, particularly, job strain, which combines high job demands with low control at work [20] and tends to be associated with both diabetes risk [27,28] and lower OS category [29]. Beyond job strain, perceived stress may also be related to exposure to occupational stressors specific to certain occupational categories (such as noise, air pollution and environmental chemicals) with different associations with risk of diabetes [30–32]. Second, participants of lower OS may also be less likely to deal with stress through adaptive, healthy behaviours (such as physical activity) and more with detrimental ones (for example, alcohol consumption) [20,33].

However, it is noteworthy that the association remained of similar magnitude across models 2, 3 and 4 despite adjustments for behavioural risk factors, thus making a behavioural mediation hypothesis unlikely. Such an hypothesis cannot formally be ruled out as regards poor diet, which was associated with both perceived stress (craving foods high in fats and sugar) [34] and low OS [35], although this was not specifically measured in the present study. Likewise, other factors that might help to explain our results were also unmeasured, including the possibility of controlling working hours [36], quality of sleep and other substance-use disorders. Nevertheless, even if some unmeasured (or crudely measured) behaviours, such as diet or physical activity, may have partially mediated the association, at least part of this mediating effect would have been captured after adjusting for other components of the metabolic syndrome, such as obesity and hypertension. Thus, other mechanisms should now also be explored.

Regarding more direct, biological mechanisms, other unmeasured biological pathways may be of particular relevance among individuals of low SES. For instance, those holding more dominant social positions exhibit lower cortisol levels [37]. Cortisol is a major hormone released in response to stress that increases

glucose production in the liver, and renders fat and muscle cells resistant to insulin action. Furthermore, perceived social rank, presumably lower among individuals of low OS, is associated with anatomical changes in brain regions involved in the stress response, such as the anterior cingulate cortex [38]. The functioning of this brain region was found to account for the association between stress-related variables and insulin resistance among otherwise healthy individuals [39]. Thus, the role of SES as an effect modifier in the association between perceived stress and diabetes might be explained by brain changes associated with SES.

4.3. Study strengths and limitations

To our knowledge, this is the first study to show that the association between perceived stress and incident diabetes is dependent on OS. Strengths of the study include a prospective design with a relatively large sample size, thereby allowing stratified analyses by OS and consideration of a wide range of covariables. Overall, the association of these covariables with incident diabetes is consistent with the literature [40], thereby providing some support of the external validity of our results. Moreover, perceived stress was measured by a well-established validated scale [41].

Some limitations should nevertheless be acknowledged. First, stress was measured at only one time point, and the PSS-4 provides no information on the nature of the encountered stressors, but only captures perceived stress in general. Second, it was not possible to exclude participants with diabetes at baseline who may have normalized their blood glucose through diet or physical activity modifications. Such subjects may have been more likely to have had blood glucose levels ≥ 7 mmol/L or to use antidiabetic drugs at follow-up. However, analyses were adjusted for self-rated health (model 4), a simple yet powerful indicator of global health, which would probably have captured the condition. Third, no data on OS history were available and some potential confounders, such as diet and ethnicity, were not examined. Fourth, the IPC cohort may not be representative of the general French population, which potentially limits the generalizability of our results. Study recruitment was limited to the Paris area and two-thirds of the participants were male. Compared with other Paris area inhabitants, those in the IPC cohort were more likely to be professionals with higher OS. However, as this study focused on relationships between variables (measures of association), this limitation is less problematic than in merely descriptive studies (measures of prevalence or incidence) [42]. The undersampling of participants of low OS is unlikely to account for the association between perceived stress and diabetes among those participants. In addition, all participants were seeking preventative medical examinations and were less likely to present with comorbid conditions. Whenever they did, the effect of these comorbidities was taken into account by adjusting for self-rated health. This health-oriented motivation may also have reduced any differences in health-related behaviours according to OS, as all participants presumably had an increased interest in their own health. This might partially explain why adjusting for health behaviours did not change our results.

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

5. Conclusion and future directions

This study suggests that the association between perceived stress and diabetes onset depends on OS, so that it was mainly observed in individuals of low OS. From a research perspective, these findings may account for previous conflicting results [8–12]. Future studies and meta-analyses should take into account such an effect modifier. Furthermore, this association does not appear to be explained by classical risk factors of diabetes. Thus, from a clinical perspective, physicians should consider perceived stress as a diabetes risk factor on its own among individuals of low OS. These results may also be used to inform public health policies for implementing targeted interventions, such as early screening and enhanced primary prevention, among individuals of low SES faced with high levels of stress.

Disclosure of interest

Tabassome Simon has received unrestricted research grants from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer and Sanofi-Aventis; advisory panel and consulting fees from AstraZeneca, Bayer Schering, Eli Lilly and Sanofi-Aventis. Nicolas Danchin has received research grants from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company; advisory panels or lecture fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Menarini, Merck Serono, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis and Servier. Frédéric Limosin has received honoraria for board membership from Janssen-Cilag, Lundbeck and Roche, and for speaking at invited symposia from AstraZeneca, Euthérapie Servier, Lundbeck and Otsuka Pharmaceutical France. Sébastien Czernichow has received an unrestricted research grant from Novo Nordisk, and lecture fees from Novo Nordisk, AstraZeneca and Servier. Cédric Lemogne has received honoraria for board membership from Lundbeck, and for speaking at invited symposia from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lundbeck and Servier. Emmanuel Wiernik, Hermann Nabi, Frédérique Thomas, Bruno Pannier, Olivier Hanon and Jean-Marc Simon declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

We thank the French *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* (CNAM-TS; National Fund for Health Insurance of Employees) and the *Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Paris* (CPAM-P; Primary Health Insurance Fund of Paris) for helping to make this study possible.

Sources of funding: Emmanuel Wiernik was supported by a grant from GESTES/Région Île-de-France.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Fig. S1, Text S1 and Table S1) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>.

References

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137–49.
- [2] World Health Organization. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Oct 15]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
- [3] Willis T. *Pharmaceutice rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore*. Hagæ-Comitum (The Hague): Ex officina Arnoldi Leers; 1675.
- [4] Menninger WC. Psychological factors in the etiology of diabetes. *J Nerv Ment Dis* 1935;81:1–13.
- [5] Schoenberg NE, Drew EM, Stoller EP, Kart CS. Situating stress: lessons from lay discourses on diabetes. *Med Anthropol Q* 2005;19:171–93.
- [6] Tiv M, Viel J-F, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED Study 2007, a French population-based study. *PLoS One* 2012;7:e32412.
- [7] Peeters B, Van Tongelen I, Duran Z, Yüksel G, Mehuys E, Willems S, et al. Understanding medication adherence among patients of Turkish descent with type 2 diabetes: a qualitative study. *Ethn Health* 2015;20:87–105.
- [8] Cosgrove MP, Sargeant LA, Caleyachetty R, Griffin SJ. Work-related stress and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Occup Med (Lond)* 2012;62:167–73.
- [9] Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect* 2014;3:R55–80.
- [10] Kelly SJ, Ismail M. Stress and type 2 diabetes: a review of how stress contributes to the development of type 2 diabetes. *Annu Rev Public Health* 2015;36:441–62.
- [11] Gallo LC, Roesch SC, Fortmann AL, Carnethon MR, Penedo FJ, Perreira K, et al. Associations of chronic stress burden, perceived stress, and traumatic stress with cardiovascular disease prevalence and risk factors in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sociocultural Ancillary Study. *Psychosom Med* 2014;76:468–75.
- [12] McCurley JL, Mills PJ, Roesch SC, Carnethon M, Giacinto RE, Isasi CR, et al. Chronic stress, inflammation, and glucose regulation in US Hispanics from the HCHS/SOL Sociocultural Ancillary Study. *Psychophysiology* 2015;52:1071–9.
- [13] Hagger-Johnson G, Roberts B, Boniface D, Sabia S, Batty GD, Elbaz A, et al. Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey). *Psychosom Med* 2012;74:596–603.
- [14] Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Low socioeconomic status and psychological distress as synergistic predictors of mortality from stroke and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;75:311–6.
- [15] Redmond N, Richman J, Gamboa CM, Albert MA, Sims M, Durant RW, et al. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low- but not high-income participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000447.
- [16] Wiernik E, Pannier B, Czernichow S, Nabi H, Hanon O, Simon T, et al. Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. *Hypertension* 2013;61:571–7.
- [17] Wiernik E, Nabi H, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, et al. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J Hypertens* 2014;32:1979–86.
- [18] Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, Fortmann SP. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *Am J Epidemiol* 2003;158:416–23.
- [19] Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Ding Y. The influence of educational attainment on depression and risk of type 2 diabetes. *Am J Public Health* 2008;98:1480–5.

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

- [20] Institute of Medicine (US) Committee on Health and Behavior: Research, Practice, and Policy. Health and behavior: the interplay of biological, behavioral and societal influences [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 [cited 2015 Oct 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43743/>.
- [21] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- [22] Lesage F-X, Berjot S, Deschamps F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int J Occup Med Environ Health* 2012;25:178–84.
- [23] INSEE. Classification of professions and socioprofessional categories/PCS [Internet]. [cited 2016 Jan 15. Updated in 2016]. Available from: <http://www.insee.fr/en/methodes/default.asp?page=definitions/nomencl-prof-cat-socio-profes.htm>.
- [24] Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;380:1491–7.
- [25] Niedhammer I, Goldberg M, Leclerc A, David S, Bugel I, Landre MF. Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:93–100.
- [26] Jylhä M. What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med* 2009;69:307–16.
- [27] Huth C, Thorand B, Baumert J, Kruse J, Emeny RT, Schneider A, et al. Job strain as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: findings from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Psychosom Med* 2014;76:562–8.
- [28] Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Ahola K, Alfredsson L, Bjorner JB, et al. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care* 2014;37:2268–75.
- [29] Chandola T, Marmot MG. Socioeconomic status and stress. In: Contrada RJ, Baum A, editors. *The handbook of stress science: biology, psychology, and health*. New York: Springer; 2011. p. 185–95.
- [30] Dzhambov AM. Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise Health* 2015;17:23–33.
- [31] Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:384–94.
- [32] Kuo C-C, Moon K, Thayer KA, Navas-Acien A. Environmental chemicals and type 2 diabetes: an updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2013;13:831–49.
- [33] Nocon M, Keil T, Willich SN. Education, income, occupational status and health risk behaviour. *J Public Health* 2007;15:401–5.
- [34] Scott KA, Melhorn SJ, Sakai RR. Effects of chronic social stress on obesity. *Curr Obes Rep* 2012;1:16–25.
- [35] Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Soc Sci Med* 1997;44:809–19.
- [36] Kivimäki M, Virtanen M, Kawachi I, Nyberg ST, Alfredsson L, Batty GD, et al. Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222,120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:27–34.
- [37] Sherman GD, Lee JJ, Cuddy AJ, Renshon J, Oveis C, Gross JJ, et al. Leadership is associated with lower levels of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17903–7.
- [38] Gianaros PJ, Manuck SB. Neurobiological pathways linking socioeconomic position and health. *Psychosom Med* 2010;72:450–61.
- [39] Ryan JP, Sheu LK, Critchley HD, Gianaros PJ. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom Med* 2012;74:476–82.
- [40] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci* 2014;11:1185–200.
- [41] Lee E-H. Review of the psychometric evidence of the Perceived Stress Scale. *Asian Nurs Res* 2012;6:121–7.
- [42] Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42:1012–4.

Please cite this article in press as: Wiernik E, et al. Association between current perceived stress and incident diabetes is dependent on occupational status: Evidence from the IPC cohort study. *Diabetes Metab* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.01.004>

Annexe F. Comparaison des caractéristiques des participants inclus et exclus de l'étude n° 2

	Participants exclus de l'étude		Participants inclus dans l'étude (N=22 567)
VARIABLES QUANTITATIVES	N	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Stress perçu (PSS-4)	11 328	4,9 (3,3)	4,0 (3,0)
Age (années)	11 525	51,5 (15,4)	44,5 (9,8)
Glycémie (mg/dL)	11 381	99,1 (23,8)	94,5 (9,2)
HDL cholestérol (mg/dL)	11 121	61,9 (17,7)	59,9 (16,1)
Triglycérides (mg/dL)	11 360	105,0 (89,7)	96,3 (57,4)
Etat de santé perçu (sur 10 points)	11 435	6,9 (1,9)	7,5 (1,7)
VARIABLES QUALITATIVES		N (%)	N (%)
Sexe			
Hommes		5 666 (49,2)	16 193 (71,8)
Femmes		5 859 (50,8)	6 374 (28,2)
Antécédents familiaux de diabète			
Non		9 093 (78,9)	18 267 (80,9)
Oui		2 431 (21,1)	4 300 (19,1)
PCS			
Elevée		3 113 (27,1)	8 408 (37,3)
Moyenne		2 943 (25,7)	6 269 (27,8)
Basse		749 (6,5)	2 891 (12,8)
Chômeurs		1 523 (13,3)	4 999 (22,2)
Sans activité rémunérée		3 144 (27,4)	0 (0,0)
Statut tabagique			
Non-fumeurs		6 507 (60,1)	12 296 (54,5)
Anciens fumeurs		2 240 (20,7)	4 761 (21,1)
1-10 cigarettes/jour		1 094 (10,1)	2 946 (13,1)
11-20 cigarettes/jour		717 (6,6)	1 991 (8,8)
>20 cigarettes/jour		275 (2,4)	573 (2,5)

Consommation d'alcool		
Non buveurs ^a	7 488 (65,0)	14 198 (62,9)
Buveurs légers ^b	1 977 (17,2)	4 602 (20,4)
Buveurs modérés ^c	1 333 (11,6)	2 560 (11,3)
Gros buveurs ^d	721 (6,3)	1 207 (5,3)
Activité physique régulière		
<1 heure de marche/jour	5 954 (51,7)	12 373 (54,8)
≥1 heure de marche/jour	5 570 (48,3)	10 194 (45,2)
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
<25	6 016 (53,2)	12 733 (56,4)
25-29,9	3 872 (34,2)	7 971 (35,3)
≥30	1 429 (12,6)	1 863 (8,3)
Pression artérielle élevée		
Non	6 604 (60,7)	16 734 (74,2)
Oui	4 277 (39,3)	5 833 (25,8)

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

ET : écart-type ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale* ; PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles.

Toutes les variables présentent des différences entre groupes significatives ($p < 0,05$).

Annexe G. Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III (International Journal of Cardiology)

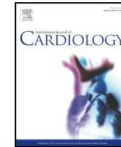
International Journal of Cardiology 221 (2016) 1025–1030



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Perceived stress, common carotid intima media thickness and occupational status: The Paris Prospective Study III



Emmanuel Wiernik^{a,*,1,2,3,4,5}, Cédric Lemogne^{b,c,d,1,2,3,4,5}, Frédérique Thomas^{e,5,6,7}, Marie-Cécile Perier^{c,f,3,5,6}, Catherine Guibout^{c,f,5,6,7}, Hermann Nabi^{a,2,5,7}, Stéphane Laurent^{c,f,g,5,6,7}, Bruno Pannier^{e,5,6,7}, Pierre Boutouyrie^{c,f,g,5,6,7}, Xavier Jouven^{c,f,h,5,6,7}, Jean-Philippe Empana^{c,f,1,2,3,4,5,6}

^a Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

^b AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Paris, France

^c Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^d Inserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

^e Preventive and Clinical Investigation Centre, Paris, France

^f Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), Cardiovascular epidemiology and Sudden Death Team, Paris, France

^g AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Department of Pharmacology, Paris, France

^h AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Department of Cardiology, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 February 2016

Received in revised form 7 June 2016

Accepted 4 July 2016

Available online 5 July 2016

Keywords:

Carotid intima-media thickness

Epidemiology

Occupational status

Psychological stress

Risk factors

Unemployment

ABSTRACT

Background: The association between psychological factors and cardiovascular diseases may depend upon socio-economic status. The present cross-sectional study examined the potential moderating role of occupational status on the association between perceived stress and intima-media thickness (IMT), using baseline examination data of the Paris Prospective Study III.

Methods: IMT was measured in the right common carotid artery (CCA-IMT) 1 cm below the bifurcation, in a zone free of discrete plaques, using non-invasive high-resolution echotracking. Perceived stress was measured with the 4-item Perceived Stress Scale. The association between perceived stress and CCA-IMT was explored using linear regression analysis and regression coefficients (b) were given per 1-point increment.

Results: The study population included 5140 participants (3539 men) in the labor force aged 55.9 years on average (standard deviation: 3.9), and who were free of personal history of cardiovascular disease and not on psychotropic drugs. There was a non-significant trend between perceived stress and CCA-IMT after adjustment for socio-demographic, self-rated health and cardiovascular risk factors (b [95% CI] 1.02 [−0.08;2.12]; $p = 0.069$). However, multivariable stratified analysis indicates a significant and robust association between perceived stress and CCA-IMT in unemployed participants (b [95% CI] 3.30 [0.44;6.17]), and an association of same magnitude in working participants with low occupational status but without reaching statistical significance.

Conclusions: The association between perceived stress and CCA-IMT may depend upon employment status. These results may explain why psychological stress is more tightly linked to cardiovascular disease among individuals facing social adversity.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CCA-IMT, common carotid artery intima-media thickness; CVD, cardiovascular disease; IMT, intima-media thickness; PSS-4, 4-item Perceived Stress Scale.

* Corresponding author at: Inserm U1018, Hôpital Paul Brousse, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807, Villejuif Cedex, France.

E-mail address: emmanuel.wiernik@inserm.fr (E. Wiernik).

¹ Take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

² Designed the study.

³ Performed statistical analysis.

⁴ Drafted the article.

⁵ All authors have approved the final article.

⁶ Acquired the data.

⁷ Revised it critically for important intellectual content.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.068>
0167-5273/© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

A growing body of recent evidence suggests that the association of various psychological variables with cardiovascular events or higher blood pressure (BP) might depend upon socio-economic status. More specifically, three recent large-scale prospective studies found stress-related variables to be associated with coronary heart disease or cardiovascular mortality only in participants of low socio-economic status [1–3]. Similarly, the association of perceived stress or job strain with high BP or stroke may be stronger among working participants of low occupational status and unemployed participants only [4–7]. Altogether these findings advocate for

stratifying analyses regarding socio-economic status when investigating the relationships between cardiovascular health and psychological stress. Exploring the association between perceived stress and subclinical markers of vascular disease would allow to detect earlier (i.e. before the occurrence of symptomatic events) subjects with perceived stress who are the most susceptible to develop future cardiovascular disease (CVD) and in whom more aggressive primary prevention of CVD could be undertaken. So far, five studies have examined the association between perceived stress [8–12] and various markers of subclinical vascular disease, mostly coronary artery calcification or carotid artery intima-media thickness (IMT), and have reported null results. However, to our knowledge, none of these studies had stratified their analysis by occupational status, which possibly may explain this apparent lack of association.

Here, we took advantage from the population-based Paris Prospective Study III [13] to examine the association between perceived stress and IMT of the right common carotid artery (CCA-IMT) and to explore the potential moderating role of occupational status. Specifically, our main hypothesis was that the association between perceived stress and IMT would be stronger among working participants of low occupational status and unemployed participants.

2. Methods

2.1. Participants

The design and main objectives of the Paris Prospective Study III have been previously published [13]. It is an ongoing prospective cohort studying the contribution of rhythmic parameters, carotid stiffness metrics and blood biomarkers to the onset of main phenotypes of CVD in initially mostly healthy subjects. This study has received institutional support by INSERM (N° C07–39) and is registered in the international trial registry (NCT00741728). The study protocol was conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in approval by the Ethics Committee of the Cochin Hospital (Paris). All subjects gave their informed consent at the time of examination. From June 13th 2008 to May 31st 2012, 10,157 men and women aged 50–75 years who had a preventive medical check-up at the “Investigations Préventives et Cliniques” (IPC) Center (Paris, France) were enrolled in Paris Prospective Study III. This medical center offers all working and retired individuals and their families a free medical examination.

Since our objective was to study the moderating role of occupational status in the association between stress and CCA-IMT, our target population was composed of all subjects in the labor force (i.e. working participants or participants seeking employment) from Paris Prospective Study III. Other eligibility criteria of the present study were: having no missing data for selected variables (see below) and being free from history of CVD. Given that psychotropic drugs may influence the level of perceived stress, individuals who reported using psychotropic drugs were excluded.

2.2. Intima media thickness (IMT)

Echotracking was performed in all participants by three trained technicians certified in vascular echography, using a novel system (ArtLab®, Esaote, Italy), based on non-invasive high-resolution echotracking technology. The IMT of the right CCA was measured 1 cm below the carotid bifurcation with a 17 μ m precision, in a zone free of discrete plaques, as previously described [14,15].

2.3. Perceived stress

Perceived stress was measured with the French version of the 4-item Perceived Stress Scale (PSS-4) [16,17]. Each item is rated on a 0 to 4 scale (see Supplemental Digital Content 1). The PSS-4 total score ranges from 0 to 16 and has a one-factor structure and a satisfactory internal consistency ($\alpha = 0.73$). It measures the degree to which situations in one's life over the past month were appraised as stressful (e.g. “In the past month, how often have you felt it was difficult to control the important things in your life?”). Higher score indicates higher perceived stress.

2.4. Occupational status

Current occupation was self-reported as a free-text response, then coded according to the French PCS (“Occupations and Socio-occupational Categories”) classification [18]. Current unemployment was also self-reported. In order to achieve sufficient statistical power, occupational status was categorized in 4 broad classes: (1) high (e.g., managers); (2) medium (e.g., clerks or first-line supervisors); (3) low (e.g. plant and machine operators, cleaners); and (4) unemployed participants (i.e., seeking employment).

2.5. Other variables

The following variables were collected: age, gender, living status (i.e. living alone or not), smoking status, alcohol intake, regular physical activity (i.e. estimated equivalent

to at least one hour/day of walking), height, weight, heart rate, systolic and diastolic BP, total and HDL cholesterol together with glycemia all measured after an overnight fasting. Body mass index (BMI) was calculated. Self-rated health was assessed with a 10-point scale (with 10 considered to be “excellent health”).

Participants were asked to come at the IPC with either their most recent medical prescriptions and/or with their medical package. Subjects were also systematically asked whether or not they were on the following current medications: diuretics, antihypertensive drugs (other than diuretics), antidiabetic drugs, lipid lowering drugs and medications “to sleep” or “for anxiety or depression”. Among participants reporting taking diuretics, only those that reported doing this “to lower blood pressure” were considered as taking this drug to treat their hypertension.

Participants were considered to have high BP if they had a systolic BP ≥ 140 mmHg or a diastolic BP ≥ 90 mmHg or reported the use of an antihypertensive drug. They were considered to have diabetes if they had glycemia ≥ 126 mg/dL or reported the use of an antidiabetic drug and they were considered to have hypercholesterolemia if they had total cholesterol ≥ 200 mg/dL or reported the use of lipid lowering drug.

2.6. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with the Stata software (version 12.1, Stata Corp., College Station, TX), except for multiple imputations (see below).

The increase in CCA-IMT per-1 point-increment of the PSS-4 was examined in linear regression analysis with sequential adjustment. The assumptions of linear regression were graphically checked. Model 1 included socio-demographic risk factors (age, gender, living status, occupational status). Model 2 further included behavioral risk factors (smoking status, alcohol intake, physical activity). Model 3 further adjusted for biomedical risk factors (heart rate, HDL cholesterol, hypercholesterolemia, diabetes, BMI and high BP). Finally Model 4 further adjusted for self-rated health.

According to our main hypothesis, we a priori decided to conduct a stratified analysis by occupational status. We tested also the interaction between stress and occupational status in the whole population by including in the multivariate model 4 the two variables of interest (e.g. occupational status and perceived stress separately), as well as their interaction term (i.e. occupational status by perceived stress). Interaction was considered across the four categories of occupational status on one hand, and across high and medium occupational status combined vs. low occupational status and unemployed combined given our a priori hypothesis on the other hand. Sensitivity analyses were also carried out, alternatively including participants: (1) with a history of CVD; (2) who reported using psychotropic drugs; (3) who were retired, by assigning them their last occupational category; (4) who had missing data, by using multiple imputations employing SAS 9.4 (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA) PROC MI and MIANALYZE. We also attempted to control for the potential effect of migrant status or ethnicity using the country of birth of the participants or of their parents as proxies for migrant status and ethnicity respectively. To this end, model 4 was re-run in participants born in France on the one hand and in participants with two parents born in Metropolitan France on the other hand.

3. Results

3.1. Distribution of risk factors across occupational status and CCA-IMT categories

Given our target population, the final study population consisted of 5140 participants (3539 men and 1601 women). Fig. S1 (see Supplemental Digital Content 2) presents the flow chart of the study population selection and Table S1 (see Supplemental Digital Content 3) shows the number of missing values for each variable. Table 1 displays the participant characteristics in the total study sample and according to tertiles of perceived stress. The mean age (standard deviation) was 55.91 (3.87) years and the mean perceived stress score was 3.85 (2.72). The mean CCA-IMT was 611.16 (100.66) micrometers for women and 619.13 (114.32) micrometers for men corresponding to the 75th percentile of the age and gender adjusted reference value distribution [15]. Participants with higher stress were more often women, living alone, of low occupational status and unemployed, alcohol abstainer or drank less alcohol among drinkers (Table 1). Table S2 (see Supplemental Digital Content 4) compares the participant characteristics according to tertiles of CCA-IMT.

3.2. Relationship between perceived stress and CCA-IMT by occupational status categories

In the whole population, there was a moderate and borderline, non-significant association between perceived stress and CCA-IMT after full adjustment ($p = 0.069$; model 4) (Table 2). However, a priori planned

Table 1
Characteristics of study participants (n = 5140) in the total sample and by tertiles of perceived stress.

	Total sample	Low stress	Moderate stress	High stress	p*
	(n = 5140)	(n = 1659)	(n = 1669)	(n = 1812)	
Continuous variables	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Perceived stress (PSS-4)	3.85 (2.72)	0.74 (0.84)	3.76 (0.42)	6.78 (1.67)	<0.001
Age (years)	55.91 (3.87)	55.91 (3.91)	55.99 (3.84)	55.85 (3.85)	0.55
Intima-media thickness (IMT) (μm)	616.65 (110.30)	613.34 (111.05)	616.32 (109.23)	619.97 (110.56)	0.21
Systolic blood pressure (mmHg)	129.50 (15.56)	129.46 (14.68)	129.48 (15.64)	129.56 (16.27)	0.98
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.13 (9.60)	76.09 (9.38)	76.13 (9.71)	76.17 (9.71)	0.97
Heart rate (bpm)	61.41 (9.13)	61.21 (8.93)	61.07 (9.17)	61.90 (9.26)	0.016
HDL cholesterol (mg/dL)	56.63 (14.85)	55.43 (14.57)	57.16 (15.18)	57.24 (14.74)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	143.53 (32.18)	144.42 (31.63)	143.37 (32.17)	142.87 (32.68)	0.35
Total cholesterol (mg/dL)	220.55 (35.96)	220.42 (35.57)	220.85 (35.54)	220.40 (36.71)	0.92
BMI (kg/m ²)	25.24 (3.66)	25.28 (3.42)	25.17 (3.59)	25.26 (3.94)	0.63
Self-rated health (10-point scale)	7.47 (1.73)	7.95 (1.54)	7.40 (1.78)	7.08 (1.73)	<0.001
Discrete variables	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	p*
Men	3539 (68.9)	1274 (76.8)	1158 (69.4)	1107 (61.1)	<0.001
Living alone	1271 (24.7)	331 (20.0)	389 (23.3)	551 (30.4)	<0.001
Occupational status					<0.001
High	2513 (48.9)	932 (56.2)	866 (51.9)	715 (39.5)	
Medium	1537 (29.9)	435 (26.2)	491 (29.4)	611 (33.7)	
Low	420 (8.2)	120 (7.2)	131 (7.8)	169 (9.3)	
Unemployed	670 (13.0)	172 (10.4)	181 (10.8)	317 (17.5)	
Alcohol intake					<0.001
No drinking	651 (12.7)	170 (10.2)	211 (12.6)	270 (14.9)	
Occasional drinking	2860 (55.6)	935 (56.4)	892 (53.4)	1033 (57.0)	
1–6 gl./w. for women or 1–13 gl./w. for men	380 (7.4)	136 (8.2)	149 (8.9)	95 (5.2)	
7–20 gl./w. for women or 14–27 gl./w. for men	900 (17.5)	313 (18.9)	308 (18.5)	279 (15.4)	
>21 gl./w. for women or >28 gl./w. for men	349 (6.8)	105 (6.3)	109 (6.5)	135 (7.5)	
Smoking status					0.002
No-smokers	2593 (50.4)	829 (50.0)	826 (49.5)	938 (51.8)	
Ex-smokers	1735 (33.8)	595 (35.9)	566 (33.9)	574 (31.7)	
1–10 cigarettes/day	542 (10.5)	161 (9.7)	198 (11.9)	183 (10.1)	
11–20 cigarettes/day	225 (4.4)	61 (3.7)	73 (4.4)	91 (5.0)	
>20 cigarettes/day	45 (0.9)	13 (0.8)	6 (0.4)	26 (1.4)	
Regular physical activity: ≥1 h of walking/day	2173 (42.3)	720 (43.4)	689 (41.3)	764 (42.2)	0.462
High blood pressure	1465 (28.5)	457 (27.5)	491 (29.4)	517 (28.5)	0.49
Type 2 diabetes	172 (3.3)	53 (3.2)	53 (3.2)	66 (3.6)	0.68
Hypercholesterolemia	1788 (34.8)	581 (35.0)	568 (34.0)	639 (35.3)	0.73

High blood pressure: systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or under antihypertensive drug; hypercholesterolemia: total cholesterol ≥ 200 mg/dL or under lipid lowering drug; diabetes: glycemia ≥ 126 mg/dL or under antidiabetic drug.

* χ^2 or F test as appropriate.

stratified analyses indicated a significant and robust association between perceived stress and CCA-IMT in unemployed participants in model 1 as well as in models 2,3 and 4 with sequential adjustment for behavioral risk factors, biomedical risk factors and self-rated health, respectively (b ranging from 2.90 to 3.30, Table 2). Associations of same magnitude were found in participants with low occupational status but without reaching statistical significance (b ranging from 2.76 to 3.54, Table 2). A graded increase of CCA-IMT means (p for trend = 0.015) across tertiles of perceived stress was shown in the unemployed

and a comparable trend although not significant (p for trend = 0.078) was observed in participants with low occupational status (Fig. 1).

The results of the fully adjusted analysis (model 4) in the whole population and in unemployed participants are displayed in Tables S3 and S4 (see Supplemental Digital Content 5 and Supplemental Digital Content 6). Among the unemployed participants, the increase of CCA-IMT associated with each additional point on the PSS-4 corresponded to the increase associated with 7 months of aging (Table S4). A trend for an interaction between perceived stress and occupational status across

Table 2
Multivariable association (b [95% CI]) between perceived stress and common carotid intima-media thickness (CCA-IMT) in the whole population and stratified by occupational status.

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Total population (n = 5140)	1.11* [0.01;2.21]	1.06 [−0.05;2.16]	0.87 [−0.21;1.95]	1.02 [−0.08;2.12]
<i>Stratified analysis by occupational status</i>				
High (n = 2513)	0.55 [−1.09;2.19]	0.57 [−1.08;2.21]	0.39 [−1.21;2.00]	0.37 [−1.27;2.01]
Medium (n = 1537)	0.31 [−1.67;2.29]	0.24 [−1.75;2.24]	0.08 [−1.86;2.02]	0.48 [−1.50;2.45]
Low (n = 420)	3.53 [−0.42;7.48]	3.54 [−0.45;7.54]	2.76 [−1.19;6.71]	3.24 [−0.81;7.28]
Unemployed participants (n = 670)	2.90* [0.04;5.77]	2.94* [0.03;5.85]	3.27* [0.45;6.08]	3.30* [0.44;6.17]

Regression coefficients b and 95% CI were estimated by linear regression analysis and are given per 1-point increment of the 4-item Perceived Stress Scale.

Model 1: age, gender, living status, occupational status.

Model 2: model 1 + behavioral risk factors (smoking status, alcohol intake, physical activity).

Model 3: model 2 + biomedical risk factors (heart rate, HDL cholesterol, hypercholesterolemia, diabetes, BMI and high blood pressure).

Model 4: model 3 + self-rated health.

* p < 0.05.

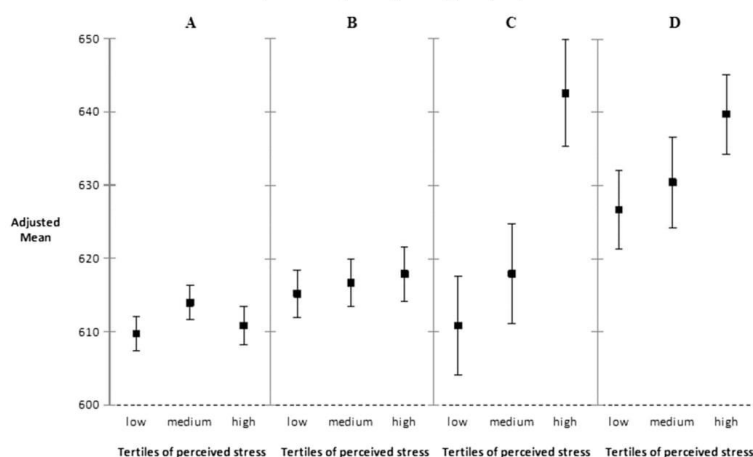


Fig. 1. Multi-adjusted means of common carotid intima-media thickness (CCA-IMT) across occupational status-specific tertiles of perceived stress in participants with high (A), medium (B), low (C) occupational status and unemployed (D). Means of CCA-IMT are calculated at the average value of the following covariates: age, gender, living alone status, behavioral risk factors (smoking status, alcohol intake, physical activity), biomedical risk factors (heart rate, HDL cholesterol, hypercholesterolemia, diabetes, BMI and high blood pressure) and self-rated health.

4 categories was observed ($p = 0.11$). According to our a priori hypothesis, an additional analysis was conducted combining high and medium occupational status versus low and unemployed occupational status. The interaction between perceived stress and occupational status across these 2 categories was clearer and statistically significant ($p < 0.05$).

3.3. Sensitivity analyses

The association between perceived stress and CCA-IMT among unemployed participants remained significant in model 4 when including those with a history of CVD (b [95% CI]: 2.95 [0.09;5.80]) or those who reported using psychotropic drugs (b [95% CI]: 3.33 [0.61;6.04]) or when using multiple imputations to handle with missing data (b [95% CI]: 2.86 [0.10;5.62]). When including retired participants and assigning them their last occupational status category, there was still no significant association between perceived stress and CCA-IMT in the other occupational status categories. Furthermore, when considering only participants born in France ($N = 3781$), the results of the fully-adjusted analysis (model 4) were similar and perhaps stronger (b [95% CI]: 4.38 [0.74;8.01] for unemployed participants and 4.81 [−0.47;10.09] for participants of low occupational status). When considering only participants with two parents born in Metropolitan France ($N = 3116$), estimates were of similar magnitude in the fully-adjusted analysis (b [95% CI]: 2.90 [−1.14;6.93] for unemployed participants and 4.76 [−1.97;11.49] for participants of low occupational status).

4. Discussion

4.1. Summary of main findings

The present study aimed to explore the moderating effect of occupational status on the association between perceived stress and CCA-IMT. While there was no evident association between perceived stress and CCA-IMT in the whole population after adjustment for several covariates, this association was robust among unemployment participants. Among these individuals, each additional point on the PSS-4 (ranging from 0 to 16) was associated with an increase of the CCA-IMT similar to the effect of 7 months of aging. In working participants of low

occupational status, associations of same magnitude were found but without reaching statistical significance.

4.2. Strengths and limitations

Strengths of the study are a large sample size allowing stratified analyses by occupational status, the availability of a wide set of potential confounders and the use of high resolution carotid echotracking to measure CCA-IMT in a zone free of any discrete plaques. Some limitations should nevertheless be acknowledged. Owing to the cross-sectional design, no conclusion about temporality can be drawn. For instance, higher IMT may lead to higher perceived stress because of associated subclinical brain damages leading to poor emotion regulation [19]. The hypothesis that higher IMT may lead to higher perceived stress because of prevalent CVD is less likely since results were similar when including or excluding participants with CVD. Furthermore, analyses were adjusted for self-rated health. Second, by investigating perceived stress, we focused on a subjective measure of stress, i.e. the psychological impact of stressors, whereas objective measures of stress quantify the exposure to stressors (e.g., stressful life events). However, previous studies have shown that subjective as objective measures of stress were related to future CVD [20,21]. Furthermore, stress was measured at one time point only, so that we were not able to discriminate acute from chronic perceived stress. However, previous studies found perceived stress measured at one point to be associated with subsequent cardiovascular events [1,22,23] suggesting that this measure may capture enduring exposure as well. In addition, PSS-4 did not provide information about the nature of the stressors. Third, although blood pressure may be sensitive to the “white coat effect” (i.e. a transient increase of blood pressure in association with acute stress), CCA-IMT is less prone to such transient change. Fourth, no data about employment history are available, and some potential confounders, such as migrant status or ethnicity, were not examined. However, sensitivity analyses did not support the hypothesis that our results could be explained by these variables. Finally, study recruitment was limited to the Paris area, two-thirds of the participants were men and they were aged 50–75, potentially limiting the generalizability of our results. Compared with Paris area inhabitants, individuals in the Paris Prospective Study III cohort were more likely to have a professional activity and a higher

occupational status (<http://www.recensement.insee.fr/home.action>). In addition, they were seeking a preventive medical examination, and thus may presumably display increased interest in their own health. However, this study aimed to examine relationships between variables so that this issue might be less problematic than in merely descriptive studies [24]. For instance, the under-sampling of participants of lower occupational status seems unlikely to account for the association between perceived stress and CCA-IMT among these participants.

4.3. Explanatory hypotheses

The present results may suggest an association between perceived stress and CCA-IMT among unemployed individuals only. Nevertheless, non-significant association among working participants of low occupational status may result from a lack of statistical power, as suggested by estimates of the same magnitude in a smaller subsample. Thus, explanatory hypotheses should consider mechanisms associated with low socio-economic status, rather than unemployment only.

As regards health behaviors, the association between stress and CCA-IMT in the unemployed was virtually unchanged when further adjusting for smoking status, alcohol intake and physical activity ($b = 2.90$ vs. $b = 2.94$). Some unmeasured (or crudely measured) health behaviors in the present study, such as diet or physical activity, may nonetheless mediate the association. Likewise, one might have expected a substantial decrease of the association after adjustment for biomedical risk factors. However, this association barely changed and even tended to increase when further adjusting for biomedical risk factors including high BP ($b = 2.94$ vs. $b = 3.27$). As regards other potential mediating factors, we also took into account heart rate as a proxy of sympathetic-parasympathetic balance and several components of the metabolic syndrome (models 3 and 4) but again this had virtually no effect on the observed association. Since the behavioral and biomedical risk factors that were measured in the present study did not explain the association, other hypotheses should be considered. First, perceived stress among the unemployed participants may result from stressors specific to unemployment per se (e.g. job search) as well as from more general stressors that could be promoted to some extent by unemployment (e.g. social isolation) [25,26]. Since some of these stressors, such as social isolation [27] have been linked with poor cardiovascular health, it might explain why perceived stress among unemployed individuals was more tightly linked to higher CCA-IMT. Second, occupational status may partially reflect the clustering of a set of characteristics that enable a subject to cope with external stressors. Overall, our results might thus be explained by the fact that perceived stress may result from different stressful experiences or different coping resources or both according to occupational status. Third, some unmeasured biological pathways may be of particular relevance among individuals of low socio-economic status. For instance, perceived social rank and integration, presumably lower among unemployed individuals, are associated with anatomical and functional changes in brain regions linking perceived stress with the sympathetic nervous system and the hypothalamic–pituitary adrenal axis [28].

4.4. Clinical implications

Previous studies have already shown an association of perceived stress with incident CVD [20,21]. Some studies additionally reported that stress-related variables were associated with CVD only in those with low socio-economic status [1–3]. Baseline CCA-IMT is only a surrogate marker for clinical cardiovascular events but several studies and a meta-analysis on individual data have shown that baseline CCA-IMT was an independent risk marker for future cardiovascular events [29]. Therefore, the relationship between perceived stress, CCA-IMT and cardiovascular events according to occupational status should be explored in future prospective studies. Compared to studies examining clinical outcomes, studying CCA-IMT in relation to perceived stress among

participants free of CVD history, thus at the pre symptomatic phase of disease, may help identifying subjects who are at increased risk of future CVD and in whom appropriate interventions could be proposed. In addition, by showing a robust association with CCA-IMT among subjects of low occupational status, our study suggests that previously reported association between perceived stress and CVD events in low occupational status subgroup at least involves chronic arterio-atherosclerosis. Moreover, our study suggests that the association of perceived stress with CCA-IMT was not merely mediated or confounded by more traditional, modifiable risk factors. Therefore, in addition to the management of traditional risk factors, stress management could represent a target for intervention on its own [30,31]. From our study results, this might be particularly helpful for individuals in lower occupational categories.

4.5. Conclusion

The current study provides first evidence suggesting that the association between perceived stress and CCA-IMT may depend on employment status. Further studies are warranted to examine whether this is specific to unemployed individuals or may more broadly apply to those facing social adversity. From an epidemiological perspective, these results may account for previous conflicting results and constitute an impetus for re-analyzing previous datasets taking into account the moderating role of socio-economic status. From a clinical perspective, our study suggests that in addition to the management of traditional risk factors, stress management could represent a target for intervention on its own, especially in vulnerable populations such as those seeking an employment.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.068>.

Funding sources

The Paris Prospective Study III was funded by grants from The National Research Agency (ANR), the Research Foundation for Hypertension (FRHTA), the Research Institute in Public Health (IRESP) and the Region Ile de France (Domaine d'Intérêt Majeur).

E.W. was supported by a grant from GESTES/Région Île-de-France.

Disclosures

Cédric Lemogne has received advisory panels or lecture fees from AstraZeneca, Daichi-Sankyo, Lundbeck and Servier.

Conflict of interest

Other authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Erwan Bozec for providing the technicians with echotracking training, H Khettab, N Estrugo, S Yanes, JF Prunty and J Lacet Machado for performing the echotracking measures of Paris Prospective Study III participants, Dr. MF Eprinard, Dr. JM Kirzin and all the medical and technical staff of the IPC Center, the Centre de Ressources Biologiques de l'Hôpital Européen Georges Pompidou staff (C. de Toma, B. Vedie), and the Platform for Biological Resources (PRB) of the Hôpital Européen Georges Pompidou for the management of the biobank.

The Paris Prospective Study III is organized under an agreement between INSERM and the IPC Center, and between INSERM and the Biological Research Center at the Européen Georges Pompidou hospital, Paris, France.

We thank the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS, France) and the Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Paris (CPAM-P, France) for helping make this study possible.

References

- [1] N. Redmond, J. Richman, C.M. Gamboa, et al., Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low- but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study, *J. Am. Heart Assoc.* 2 (2013), e000447.
- [2] A.L. Lazzarino, M. Hamer, E. Stamatakis, A. Steptoe, Low socioeconomic status and psychological distress as synergistic predictors of mortality from stroke and coronary heart disease, *Psychosom. Med.* 75 (2013) 311–316.
- [3] G. Hagger-Johnson, B. Roberts, D. Boniface, et al., Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey), *Psychosom. Med.* 74 (2012) 596–603.
- [4] E. Wiernik, B. Pannier, S. Czernichow, et al., Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study, *Hypertension* 61 (2013) 571–577.
- [5] E. Wiernik, H. Nabi, B. Pannier, et al., Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study, *J. Hypertens.* 32 (2014) 1979–1986.
- [6] P.A. Landsbergis, P.L. Schnall, T.G. Pickering, K. Warren, J.E. Schwartz, Lower socioeconomic status among men in relation to the association between job strain and blood pressure, *Scand. J. Work Environ. Health* 29 (2003) 206–215.
- [7] A. Tsutsumi, K. Kayaba, S. Ishikawa, Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders, *Soc. Sci. Med.* 72 (2011) 1652–1658.
- [8] R.H.Y. Yu, S.C. Ho, C.W.K. Lam, J.L.F. Woo, S.S.Y. Ho, Psychological factors and subclinical atherosclerosis in postmenopausal Chinese women in Hong Kong, *Maturitas* 67 (2010) 186–191.
- [9] A. Rozanski, H. Gransar, L.D. Kubzansky, et al., Do psychological risk factors predict the presence of coronary atherosclerosis? *Psychosom. Med.* 73 (2011) 7–15.
- [10] C.A. Low, K.A. Matthews, L.H. Kuller, D. Edmundowicz, Psychosocial predictors of coronary artery calcification progression in postmenopausal women, *Psychosom. Med.* 73 (2011) 789–794.
- [11] C.A. Kermott, S.S. Cha, P.T. Hagen, T. Behrenbeck, Self-rated stress is noncontributory to coronary artery disease in higher socioeconomic strata, *Popul. Health Manag.* 16 (2013) 332–340.
- [12] R. Hernandez, N.B. Allen, K. Liu, et al., Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS), *Prev. Med.* 61 (2014) 54–60.
- [13] J.P. Emlana, K. Bean, C. Guibout, et al., Paris Prospective Study III: a study of novel heart rate parameters, baroreflex sensitivity and risk of sudden death, *Eur. J. Epidemiol.* 26 (2011) 887–892.
- [14] A. Karraas, J.P. Haymann, E. Bozec, et al., Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease, *Hypertension* 60 (2012) 1451–1457.
- [15] L. Engelen, I. Ferreira, C.D. Stehouwer, P. Boutouyrie, S. Laurent, Reference values for arterial measurements collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 2368–2380.
- [16] S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein, A global measure of perceived stress, *J. Health Soc. Behav.* 24 (1983) 385–396.
- [17] F.-X. Lesage, S. Berjot, F. Deschamps, Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 25 (2012) 178–184.
- [18] INSEE, Classification of professions and socioprofessional categories/PCS [Internet][cited 2016 Jan. 30]. Available from <http://www.insee.fr/methodes/default.asp?page=definitions/nomencl-prof-cat-socio-profes.htm>.
- [19] P.J. Gianaros, A.L. Marsland, D.C. Kuan, et al., An inflammatory pathway links atherosclerotic cardiovascular disease risk to neural activity evoked by the cognitive regulation of emotion, *Biol. Psychiatry* 75 (2014) 738–745.
- [20] S. Richardson, J.A. Shaffer, L. Falzon, D. Krupka, K.W. Davidson, Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease, *Am. J. Cardiol.* 110 (2012) 1711–1716.
- [21] J. Booth, L. Connelly, M. Lawrence, C. Chalmers, S. Joice, C. Becker, N. Dougall, Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis, *BMC Neurol.* 15 (2015) 233.
- [22] K.M. Henderson, C.J. Clark, T.T. Lewis, et al., Psychosocial distress and stroke risk in older adults, *Stroke* 44 (2013) 367–372.
- [23] N.T. Aggarwal, C.J. Clark, T.L. Beck, C.F. Mendes de Leon, C. DeCarli, D.A. Evans, S.A. Everson Rose, Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults, *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22 (2014) 53–62.
- [24] K.J. Rothman, J.E. Gallacher, E.E. Hatch, Why representativeness should be avoided, *Int. J. Epidemiol.* 42 (2013) 1012–1014.
- [25] S.L. Fielden, M.J. Davidson, Stress and unemployment: a comparative review and research model of female and male managers, *Br. J. Manag.* 10 (1999) 63–93.
- [26] C.R. Wanberg, The individual experience of unemployment, *Annu. Rev. Psychol.* 63 (2012) 369–396.
- [27] A. Steptoe, M. Kivimäki, Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge, *Annu. Rev. Public Health* 34 (2013) 337–354.
- [28] P.J. Gianaros, S.B. Manuck, Neurobiological pathways linking socioeconomic position and health, *Psychosom. Med.* 72 (2010) 450–461.
- [29] M.W. Lorenz, J.F. Polak, M. Kavousi, et al., Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data, *Lancet* 379 (2012) 2053–2062.
- [30] M. Gulliksson, G. Burell, B. Vessby, L. Lundin, H. Toss, K. Svärdsudd, Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM), *Arch. Intern. Med.* 171 (2011) 134–140.
- [31] W. Linden, M.J. Phillips, J. Leclerc, Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 2972–2984.

Annexe H. Graphiques de vérification de l'hypothèse de linéarité de l'association entre stress perçu et épaisseur intima-media

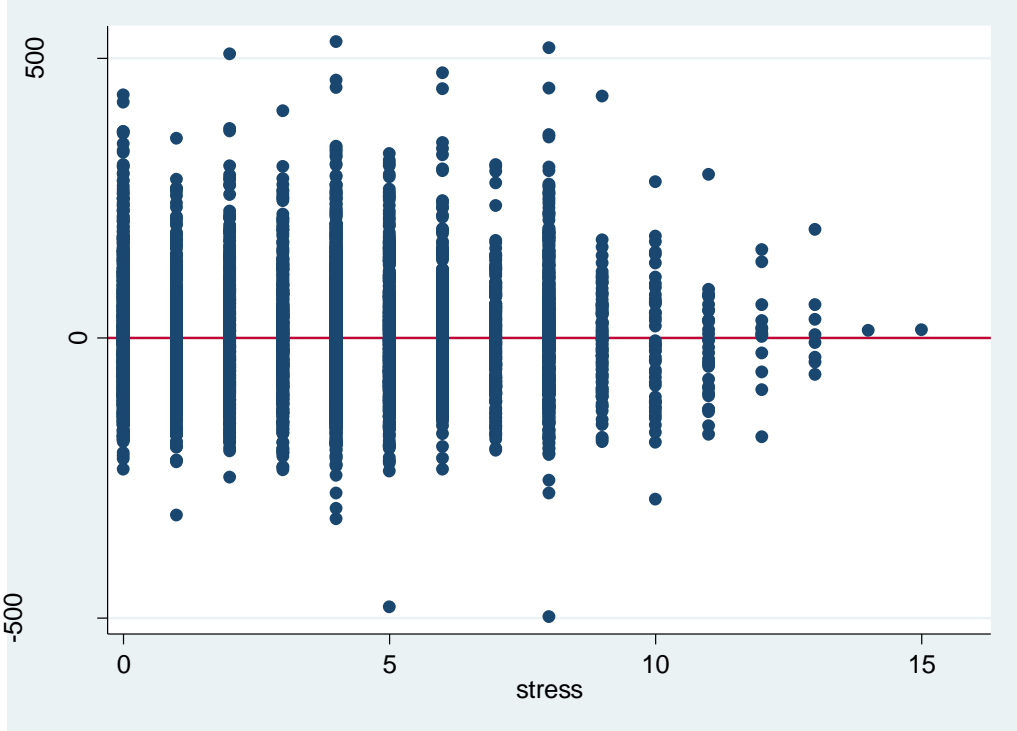


Figure 1 : graphique des résidus de la régression selon le niveau de stress

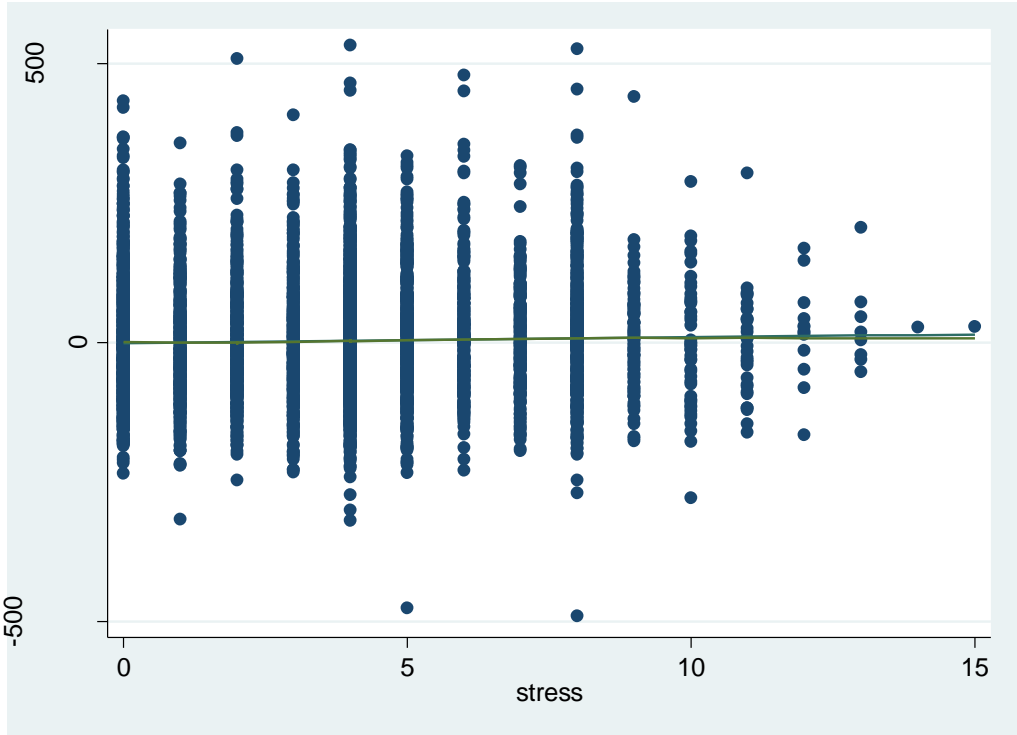


Figure 2 : graphique des résidus partiels augmentés de la régression selon le niveau de stress

Annexe I. Caractéristiques des participants de l'étude n° 3 (N=5 140) par tertiles de stress perçu

	Stress faible (N=1 659)	Stress modéré (N=1 669)	Stress élevé (N=1 812)	
VARIABLES QUANTITATIVES	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	p*
Stress perçu (PSS-4)	0,74 (0,84)	3,76 (0,42)	6,78 (1,67)	<0,001
Age (années)	55,91 (3,91)	55,99 (3,84)	55,85 (3,85)	0,55
EIM (µm)	613,34 (111,05)	616,32 (109,23)	619,97 (110,56)	0,21
Fréquence cardiaque (bpm)	61,21 (8,93)	61,07 (9,17)	61,90 (9,26)	0,02
HDL cholestérol (mg/dL)	55,43 (14,57)	57,16 (15,18)	57,24 (14,74)	<0,001
IMC (kg/m²)	25,28 (3,42)	25,17 (3,59)	25,26 (3,94)	0,63
Etat de santé perçu	7,95 (1,54)	7,40 (1,78)	7,08 (1,73)	<0,001
VARIABLES QUALITATIVES	N (%)	N (%)	N (%)	P*
Sexe masculin	1 274 (76,8)	1 158 (69,4)	1 107 (61,1)	<0,001
Vit seul	331 (20,0)	389 (23,3)	551 (30,4)	<0,001
PCS				<0,001
Elevée	932 (56,2)	866 (51,9)	715 (39,5)	
Moyenne	435 (26,2)	491 (29,4)	611 (33,7)	
Basse	120 (7,2)	131 (7,8)	169 (9,3)	
Chômeurs	172 (10,4)	181 (10,8)	317 (17,5)	
Consommation d'alcool				<0,001
Non buveurs ^a	170 (10,2)	211 (12,6)	270 (14,9)	
Buveurs occasionnels	935 (56,4)	892 (53,4)	1 033 (57,0)	
Buveurs légers ^b	136 (8,2)	149 (8,9)	95 (5,2)	
Buveurs modérés ^c	313 (18,9)	308 (18,5)	279 (15,4)	
Gros buveurs ^d	105 (6,3)	109 (6,5)	135 (7,5)	
Statut tabagique				0,002
Non-fumeurs	829 (50,0)	826 (49,5)	938 (51,8)	
Anciens fumeurs	595 (35,9)	566 (33,9)	574 (31,7)	

1-10 cigarettes/jour	161 (9,7)	198 (11,9)	183 (10,1)	
11-20 cigarettes/jour	61 (3,7)	73 (4,4)	91 (5,0)	
>20 cigarettes/jour	13 (0,8)	6 (0,4)	26 (1,4)	
Activité physique régulière	720 (43,4)	689 (41,3)	764 (42,2)	0,46
Pression artérielle élevée	457 (27,5)	491 (29,4)	517 (28,5)	0,49
Diabète de type 2	53 (3,2)	53 (3,2)	66 (3,6)	0,68
Hypercholestérolémie	581 (35,0)	568 (34,0)	639 (35,3)	0,73

* χ^2 or F test selon les variables

^a 0 verre/semaine ; ^b 1-6 verres/semaine pour les femmes ou 1-13 verres/semaine pour les hommes ;
^c 7-20 verres/semaine pour les femmes ou 14-27 verres/semaine pour les hommes ; ^d >21 verres/semaine pour les femmes ou >28 verres/semaine pour les hommes.

Pression artérielle élevée : pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg ou prise d'un traitement antihypertenseur ; hypercholestérolémie : cholestérol total ≥ 200 mg/dL ou prise d'un traitement hypolipémiant ; diabète : glycémie ≥ 126 mg/dL ou prise d'un traitement antidiabétique.

EIM : Epaisseur intima-media ; ET : Ecart-type ; IMC : Indice de masse corporelle ; PCS : Professions et catégories socioprofessionnelles ; PSS-4 : *4-item Perceived Stress Scale*.

Annexe J. When blue-collar workers feel blue: Depression and low occupational grade as synergistic predictors of incident coronary heart disease in middle-aged working individuals (en cours de révision dans Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes)

Short title: Depression, occupational grade and CHD

Cédric Lemogne, MD, PhD ^{a,b,c,*}, Pierre Meneton, PhD ^d, Emmanuel Wiernik, MSc ^e, Ariane Quesnot, MD ^f, Silla M. Consoli, MD, PhD ^{a,b}, Pierre Ducimetière, MD, PhD ^e, Hermann Nabi, PhD ^e, Jean-Philippe Empana, MD, PhD ^{a,g}, Nicolas Hoertel, MD ^{a,b,c}, Frédéric Limosin, MD, PhD ^{a,b,c}, Marcel Goldberg, MD, PhD ^{f,h}, Marie Zins, MD, PhD ^{f,h}.

^a Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

^b AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Paris, France

^c Inserm, U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

^d Inserm U1142 LIMICS, UMR_S 1142 Sorbonne Université, UPMC Université Paris 06, Université Paris 13, Paris, France

^e Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, Inserm, Villejuif, France

^f Inserm, UMS 011, Population-based Epidemiological Cohorts, Villejuif, France

^g Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Centre

^h Inserm UMR 1168, VIMA, Villejuif, France

* *Corresponding author:*

Dr Cédric Lemogne

Unité de Psychologie et Psychiatrie de liaison et d'urgence

Hôpital Européen Georges Pompidou

20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France

Tel: 00.33.1.56.09.33.71 / Fax: 00.33.1.56.09.31.46

Email: cedric.lemogne@aphp.fr

Total word count: 6,803

Journal Subject Codes

Coronary Artery Disease; Epidemiology; Mental Health; Risk Factors

Abstract

Background

The association of psychological variables with cardiovascular health might depend upon socioeconomic status. We examined the moderating effect of occupational grade on the association between depression and incident cardiac events among middle-aged workers from the GAZEL cohort.

Methods and results

A total of 10,541 participants (7855 men, mean age: 47.8 ± 3.5 years) free of cardiovascular diseases completed the Center of Epidemiologic Studies Depression scale in 1993. Age, sex, and occupational grade (low, medium, high) were obtained from company records. Classical cardiovascular risk factors were self-reported. All participants were followed-up for medically certified cardiac events from January 1994 to December 2014. Associations between baseline variables and incident cardiac events were estimated with Hazard Ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) computed in Cox regressions. After a median follow-up of 21 years, 592 (5.6%) participants had a cardiac event. There was a significant interaction between depression and occupational grade in both age-gender-adjusted ($P=0.008$) and multi-adjusted ($P=0.009$) models. This interaction was mainly explained by an association between depression and incident coronary heart disease that prevailed among participants of low occupational grade [3.27 versus 1.50 events per 1000 person-years among those depressed versus non-depressed, multi-adjusted HR (95% CI): 2.18 (1.16-4.06)].

Conclusions

From a research perspective, these results may account for previous conflicting results and constitute an impetus for re-analyzing previous datasets taking into account the moderating role of SES. From a clinical perspective, they urge clinicians and policy makers to consider depressive symptoms and low SES as synergistic cardiovascular risk factors.

Keywords: coronary disease; depression (MeSH); epidemiology; risk factors; socioeconomic position (MeSH)

Major depression and cardiovascular diseases are the leading causes of disability worldwide ¹. In addition, depressed individuals display an increased risk of cardiovascular diseases, especially coronary heart disease (CHD) ²⁻⁵. This association has been extensively studied and is not specific to major depression since it is also observed with self-reported depressive symptoms, henceforth referred to as ‘depression’ ². However, it remains debated whether the strength of this association depends upon moderating factors such as socioeconomic status (SES). This knowledge is critical as it could ultimately inform targeted preventive interventions.

Since depression and low SES are associated ⁶, SES indicators are typically considered as potentially confounding the association between depression and cardiovascular diseases. However, a growing body of evidence suggests that the magnitude of the association between psychological variables and cardiovascular diseases may differ by socioeconomic status (SES) (i.e., a moderating factor) ⁷⁻¹³. According to this paradigm shift, depression and low SES should be considered as synergistic rather than merely additive risk factors. For instance, in a prospective study by Redmond et al. ⁷ among 24,443 individuals, perceived stress was associated with CHD in participants with low income only. Another prospective study by Lazzarino et al. ⁸ showed that psychological distress and low SES were synergistic predictors of cardiovascular mortality in 66,518 individuals. Studies by our group showed that the association of perceived stress with blood pressure differed according to occupational grade, with a positive association among working participants of low occupational grade and unemployed participants ^{10,11}. This finding is in line with other evidence showing that job strain may relate to blood pressure at work site ¹³ or to the risk of stroke ¹² differently across occupational categories. Occupational grade is a useful proxy for SES as it integrates the educational achievements, the skills required to obtain a job, the long-term associated rewards (including, but not limited to, income), and several job characteristics, such as working conditions and decision-making latitude ¹⁴. Altogether, these findings advocate for stratifying analyses according to SES when examining the links between psychological factors and cardiovascular outcomes. To our knowledge, this critical issue has never been addressed regarding the association of depression with cardiac events.

In this report, we took advantage from the GAZEL Cohort to examine the moderating effect of occupational grade on the prospective association between depression and incident cardiac events in a large sample of workers during a mean follow-up period of 19 years. Specifically, the main hypothesis of this study was that the association between depressive symptoms and incident cardiac events would be stronger among working participants of low occupational grade.

Methods

Participants

Details of the GAZEL cohort are detailed elsewhere ¹⁵. The target population consisted of

44,992 employees of the French national gas and electricity company “Electricité de France-Gaz de France”: 31,411 men aged 40-50 and 13,511 women aged 35-50. The study was approved by the French authority for data confidentiality (“Commission Nationale Informatique et Liberté”) and by the Ethics Evaluation Committee of the “Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale” (INSERM) (IRB0000388, FWA00005831). In 1989, 20,625 employees (45.8%) (15,011 men and 5,614 women) gave written informed consent to participate. Since 1989, volunteers were followed by annual mailed questionnaires and through administrative databases. Less than 1% of the volunteers were lost to follow-up and the response rate to annual questionnaires also remained high throughout the follow-up (around 75 %) (13).

The Center of Epidemiologic Studies Depression scale

Depressive mood was assessed in 1993 with the Center of Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D). This 20-item questionnaire has been designed for use in community studies and has a high internal consistency ($\alpha=0.8$ to $\alpha=0.9$ across samples) ¹⁶. The CES-D asks participants how often they have experienced specific symptoms during the previous week (e.g., ‘I felt depressed’, ‘I felt everything I did was an effort’, ‘My sleep was restless’). Responses range from 0 (‘hardly ever’) to 3 (‘most of the time’). Based on the validation of the French version, a global score ≥ 17 among men and ≥ 23 among women was used as our primary indicator of depression ¹⁷. In sensitivity analyses, the CES-D was successively used both as a binary variable based on the more frequently used, yet not validated in French, cut-off of ≥ 16 among both men and women as well as a continuous variable, taking the interval between the 25th and the 75th percentile as unit to provide clinically meaningful HR. Finally, exploratory analyses were based on tertiles of the four CES-D subscales, validated by confirmatory factorial analyses in the French version ¹⁸: depressed affect (7 items), positive affects (4 items), somatic complains (7 items) and disturbed interpersonal relationships (2 items).

Assessment of incident cases of coronary heart disease

All participants were followed-up for cardiac events from January 1, 1994 to December 31, 2014. Diagnoses during the period of employment came from a registry kept by the medical department at “Electricité de France-Gaz de France” and were medically validated ¹⁹. Diagnoses after retirement came from the systematic validation of each self-reported cardiac event. Each annual questionnaire asked participants to report whether or not they had been hospitalized or diagnosed with several conditions, including cardiac events (i.e., angina pectoris or myocardial infarction) in the preceding 12 months. All participants who self-reported at least one cardiac event during the follow-up were contacted (if they had given consent and were still alive) and asked to transmit all relevant records, including results of diagnostic tests and procedures, and/or to give consent for a detailed

diagnostic investigation with their physician. All events were independently validated by two trained investigators on the basis of these data. Among cardiac events, CHD events were confirmed by radiologic reports or when meeting a combination of clinical, biological, and electrocardiographic criteria, as appropriate. Ambiguous cases were re-examined during a dedicated meeting until a consensus was reached. In primary analyses, we considered as cases only participants with validated cardiac events. In sensitivity analyses, we also considered as cases those who died from a CHD. Causes of death were available from January 1, 1994 to December 31, 2011 and coded by the French national cause-of-death registry (CépiDc, Inserm) according to the International Classification of Diseases (ICD), 9th and 10th revision, codes 410-414 and I20-I25, respectively. In exploratory analyses, we also restricted our main analysis to CHD events (codes 410-414 and I20-I25), excluding non-CHD cardiac events. Because of statistical power issue, this was not done for our main analysis only.

Covariates

Age, sex, and occupational grade (low: blue-collar workers or clerks; medium: first-line supervisors or sales representatives; high: management) were obtained from company human resources records in 1993. Alcohol consumption, smoking, height, weight, physical activity (at least one time per week, occasionally or none), history of parental cardiovascular diseases (i.e. the occurrence of coronary heart disease before the age of 60 in the mother or the father), sleep complaints, hypertension, dyslipidemia, diabetes were self-reported in 1993. Alcohol consumption, assessed as drinks per week, was categorized as follows: non-drinkers, light drinkers (1–13 for men, 1–6 for women), moderate drinkers (14-27 for men, 7-20 for women) and heavy drinkers (≥ 28 for men, ≥ 21 for women). Smoking in the same period was categorized into 3 classes: never-smokers, ex-smokers and current smokers. Body mass index (BMI) was categorized as optimal ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) or obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Statistical analyses

All statistical analyses were computed with the statistical discovery software JMP 12 and the statistical analysis system 9.4 (SAS, Cary NC). *P* values are two-sided and were considered significant when < 0.05 . Associations between depression (exposure) as well as covariates (potential confounders) and incident cardiac events (outcome) were estimated with Hazard Ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) using Cox regressions. The follow-up ran from January 1, 1994 to the date of the first validated cardiac event or the date of the last follow-up questionnaire, whichever occurred first. For each regression, two models were applied: adjusted for sex and age, and multi-adjusted for all the covariates. These covariates were a priori selected on the basis of their association

with cardiovascular risk in the literature²⁰⁻²⁸. The proportional hazard assumption was evaluated based on Schoenfeld residuals for the global model and for each covariate. According to our main hypothesis, analyses stratified according to the occupational grade (moderating factor or effect modifier) were a priori planned and we examined whether the interaction between depression and occupational grade was significant.

Results

Study population

Among the 20,488 GAZEL volunteers still alive in 1993, 14,893 (72.2%) completed the CES-D in 1993. These volunteers were likely to have a higher occupational grade and to report higher rates of hypertension, dyslipidemia and sleep complaints (all $P < 0.05$).

Among these volunteers, 332 (2.2%) were not included in this study because they had a first cardiac event before January 1, 1994 (N=112) or an undetermined status at the end of follow-up despite a self-reported cardiac event (N=220) owing to: a) a lack of written consent to participate in the diagnosis validation survey (N=34), b) failure to contact the volunteer and his or her physician (N=60), c) refusal to respond to the survey when contacted (N=10), or d) ongoing validation at the time of the study (N=116). Finally, 4020 volunteers were excluded because of at least one missing covariate, leading to a study sample of 10,541 participants who were likely to be male, less depressed, to have a higher occupational grade and to report higher rates of dyslipidemia and sleep complaints (all $P < 0.05$).

Tables 1 and 2 display the characteristics of the 10,541 participants included in the study according to depressive symptoms status and occupational grade, respectively. Depression status was associated with gender, occupational status, alcohol consumption, smoking status, physical activity, hypertension, dyslipidemia and sleep complaints (Table 1). Occupational grade was associated with all variables except dyslipidemia (Table 2).

Incident cardiac events

During the follow-up period (mean \pm SD: 19.2 ± 4.1 years; median: 21 years), 592 (5.6%) participants had a cardiac events, corresponding to 2.92 events per 1000 person-years. Among these participants, the mean duration of follow-up prior to the first cardiac events was 11.3 ± 6.3 years (median: 12 years). Most of these cardiac events were CHD events (N=475), corresponding to 2.36 events per 1000 person-years.

Associations between each variable in 1993 and cardiac events incidence are displayed in Table 3. The incidence of cardiac events was significantly associated with each traditional

cardiovascular risk factor, except low physical activity and sleep complaints in multi-adjusted models. In contrast, neither depression nor occupational grade was associated with incident cardiac events in the whole population. However, as hypothesized, there was a significant interaction between depression and occupational grade in both age-gender-adjusted ($P=0.008$) and multi-adjusted ($P=0.009$) models. Owing to the very small number of cases among women ($N=24$), interactions with gender were not tested.

Subsequent analyses were stratified according to occupational grade as a priori planned. Association between depression and incident cardiac events in each category of occupational grade are displayed in Table 4. As hypothesized, the association was strong and significant among participants of low occupational grade in both age-gender-adjusted [HR (95% CI): 1.95 (1.15-3.28)] and multi-adjusted [HR (95% CI): 1.99 (1.12-3.48)] models (3.71 versus 1.96 events per 1000 person-years among those depressed versus non-depressed). In contrast, there was no association in the medium category and there was even some indication of an unexpected, negative association among participants of high occupational grade in the multi-adjusted model [HR (95% CI): 0.68 (0.46-0.98)].

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses based on the more frequently used, yet not validated in French, cut-off of ≥ 16 or the CES-D score as a continuous variable also yielded a significantly positive association between depression and cardiac events among participants of low occupation grade only, whereas the negative association among those of high occupational grade was no longer significant (Table 4). Overall, the all-cause mortality rate over the follow-up period was 2.62, 2.97 and 3.20 events per 1000 person-years among participants of high, medium and low occupation grade, respectively. When adding to non-fatal cardiac events those who died from a CHD (i.e. a total of 3.31 events per 1000 person-years), the interaction between depression and occupational grade remained significant ($P=0.02$ in multi-adjusted model) with a significantly positive association between depression and both fatal and non-fatal cardiac events among participants of low occupation grade [multi-adjusted HR (95% CI): 1.98 (1.12-3.48), $P=0.01$], whereas the negative association among those of high occupational grade was no longer significant [multi-adjusted HR (95% CI): 1.98 (1.12-3.48), $P=0.22$].

Exploratory analyses

In addition to the analyses based on the CES-D score as a continuous variable, analyses based on CES-D tertiles provided some evidence for a dose-response relationship between depression and incident cardiac events among participants of low occupation grade [HR (95% CI) for the 2nd and 3rd tertiles versus the 1st tertile: 1.39 (0.67-3.06) and 2.22 (1.09-4.82), P for trend = 0.08].

Exploratory analyses based on CES-D subscores tertiles explored whether the association

between depression and incident cardiac events was explained by specific depressive symptoms (Table 4). Among participants of low occupational status, incident cardiac events seem to be associated with depressed affect and somatic complaints to a similar extent (Table 4), but not with positive affect or interpersonal relationships. The interaction with occupational grade was significant in both age-gender-adjusted and multi-adjusted models for depressed affect ($P=0.02$ and $P=0.03$, respectively) but not for other depressive symptoms.

Taking into account a second measure of CES-D in 1996 to compare the participants depressed in both 1993 and 1996 ($N=1,189$) versus those not depressed in both 1993 and 1996 ($N=6,117$) also yielded similar results. In multi-adjusted model, depression remained positively associated with CHD among participants of low occupational grade [HR (95% CI): 2.34 (1.08-4.89)], while there was no association among those of medium occupational grade [HR (95% CI): 0.97 (0.66-1.39)], and even a non-significant trend for a negative association among those of high occupational grade [HR (95% CI): 0.60 (0.34-1.00)] (P for depression \times occupational grade interaction = 0.01).

Finally, when excluding non-CHD cardiac events, depression remained positively associated with CHD events among participants of low occupational grade [3.27 versus 1.50 events per 1000 person-years among those depressed versus non-depressed, HR (95% CI): 2.18 (1.16-4.06)], while there was no association among those of medium occupational grade [HR (95% CI): 1.01 (0.74-1.36)], and even a non-significant trend for a negative association among those of high occupational grade [HR (95% CI): 0.70 (0.45-1.04)] (P for depression \times occupational grade interaction = 0.01).

Discussion

Summary of main findings

The present study aimed to explore the moderating effect of occupational grade on the association between depressive symptoms and incident cardiac events. According to our main hypothesis, this association was positive, significant and robust among individuals of low occupational grade only (i.e. clerks and blue-collar workers). The magnitude of this association was comparable or even higher than that observed for traditional cardiovascular risk factors in the whole population, including smoking status, hypertension or diabetes. Further adjustment for all covariates did not alter our results, suggesting that these traditional cardiovascular risk factors at baseline had no substantial mediating or confounding role in the association between depressive symptoms and cardiac events among individuals of low occupational grade. This association was not specifically explained by somatic symptoms of depression and was mainly explained by CHD events.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first study to show that the association between depression and incident CHD might depend upon occupational grade and is substantial only in individuals of low occupational grade. Strengths of the study include the prospective design, the long duration of follow-up, the large sample size allowing subsample analyses, the use of validated cardiac events as outcome rather than self-reported cardiac events or cardiovascular mortality and our ability to adjust for a broad range of potential confounders.

Some limitations should nevertheless be acknowledged. First, owing to the observational design of this study, no conclusion about causality between depression and CHD events can be drawn. In addition, some potential confounding or mediating factors were not measured, such as diet, ethnicity or antidepressant drugs use. Second, cardiovascular risk factors were self-reported. However, most of their associations with cardiac events in the present study were remarkably consistent with the literature²⁰⁻²⁸, thus providing external validity to our data. Third, although cardiac events were thoroughly ascertained and validated, thus making false positives unlikely, there may have been false negatives. Since individuals of low occupational status display higher rate of non-response²⁹, the differences across occupational categories might actually be even stronger. Likewise, since all-cause mortality was higher among individuals of low occupational status, competing risks might also have reduced the strength of the interaction. However, data were censored at the date of the last follow-up questionnaire so that non-response, whatever the underlying causes, is unlikely to influence much our results. Furthermore, sensitivity analyses considering both fatal and non-fatal cardiac events yielded similar results. Fourth, listwise deletion decreased statistical power as well. Since participants were less depressed and had a higher occupational grade, we might have underestimated the strength of the association of depression with cardiac events among participants of low occupational grade. Fifth, adjustment for risk factors measured in 1993 makes confounding effects unlikely but cannot rule out potential mediating effects of subsequent changes. However, such mediating effects would not undermine the clinical relevance of the association between depression and CHD and would rather emphasize potential mechanisms. Finally, although the GAZEL cohort relies on a large sample and covers all regions of France, various areas ranging from small villages to large cities and a wide range of socioeconomic status and occupations, it is not representative of the general population as it includes only middle-aged working individuals³⁰. Previous studies found that GAZEL participants were generally in better health than non-participants so that it is likely that the strength of associations reported in this cohort is underestimated. Future studies would benefit from reproducing our study in the general population to help clarify whether the present results are specific to low occupational grade or may more broadly apply to individual facing social adversity.

Explanatory Hypotheses

Several mechanisms may account for the association of depression with CHD³¹. Depression has been associated with hazardous health behaviors, such as smoking³², physical inactivity or poor diet³³. More direct, biological pathways including imbalanced sympathetic-parasympathetic activity or chronic low-grade inflammation are also hypothesized although evidence for their actual mediating role is weak^{34,35}. Finally, subclinical vascular brain damages leading to poor emotion regulation might partially confound the association³⁶. Likewise, several mechanisms may explain social inequalities in cardiovascular health³⁷. The present study, however, clearly shows that the association between depression and CHD depends upon occupational grade. Therefore, specific explanatory hypotheses are warranted to explain this interaction.

Negative associations between psychological risk factors and cardiovascular outcomes among individuals of high SES have recently been published^{9,10} and are thus worthy of investigation in the future. Individuals of higher SES might deal with their depressive symptoms in a way that promote cardiovascular health (e.g. monitoring their lifestyle more regularly)⁹ and be more prompt to consult a mental health professional. They may also display higher levels of emotional awareness³⁸, a feature that has been associated with lower cardiovascular mortality³⁹. The CES-D score results from both depressive symptoms and the ability to be aware of them. A high CES-D score may thus partially capture the better emotional awareness of individuals of high occupational grade, whereas it could mostly result from higher depressive symptoms *per se* in those of low occupational grade.

However, since the negative association between depression and cardiac events in individuals of high occupational grade was neither expected, nor robust in sensitivity analyses, we will mainly focus on the robust, positive association among those of low occupational grade. One may explain this result by a longer exposure to depressive symptoms among individuals of low occupational grade⁴⁰. However, differences between occupational categories remain similar when considering repeated measures of depressive symptoms at two points over a 3-year interval, making this hypothesis unlikely.

Regarding behavioral mechanisms, one may argue that participants of low occupational grade might have been less likely to deal with depressive symptoms with adaptive health behaviors (e.g. physical activity) and more with detrimental ones (e.g. poor diet). However, the magnitude of the association between depressive symptoms and cardiac events remains similar in age-gender model and multi-adjusted model. Even if some unmeasured (or crudely measured) behaviors, such as diet or physical activity, might partially mediate the association, at least a part of this mediating effect would have been captured when adjusted with components of the metabolic syndrome such as diabetes, obesity or hypertension. Overall, the behavioral and biomedical risk factors that were measured in the present study did not explain the association and other hypotheses should be considered.

Regarding more direct, biological mechanisms, some unmeasured biological pathways may

be of particular relevance among individuals of low SES. For instance, individuals holding more dominant social positions exhibit lower cortisol levels, a relationship explained by their greater sense of control⁴¹. Sense of control is typically lower in depressed individuals and has been shown to partially explain social inequalities in CHD incidence⁴². Should the association between depression and CHD be at least partially mediated by increased cortisol levels, high occupational grade might buffer this association. Furthermore, perceived social rank, presumably lower among individuals of low occupational grade, is associated with anatomical and functional changes in brain regions linking depressive symptoms with the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary adrenal axis³⁷. Such changes might moderate the association of depressive symptoms with detrimental biological outputs.

Conclusion and future directions

The current study suggests that the association between depressive symptoms and CHD depends upon occupational grade. In other words, depressive symptoms and low SES should be considered as synergistic rather than merely additive cardiovascular risk factors. From a research perspective, this paradigm shift may account for previous conflicting results and constitute an impetus for re-analyzing previous datasets taking into account the moderating role of SES. It might also be particularly helpful when searching for potential mediating factors that could ultimately be targeted in prevention strategies^{34,35}. From a clinical perspective, the present results urge clinicians to consider depressive symptoms as a cardiovascular risk factor on their own when experienced by individuals of low occupational grade. Therefore, in addition to the management of more traditional risk factors, depressive symptoms could represent a specific target for cardiovascular preventive intervention among these individuals in a personalized medicine approach. Although treating depression has not been convincingly associated with better outcome in patients with already known CHD⁴³, future studies would benefit from examining whether such interventions are more helpful for individuals of lower SES.

Acknowledgments

The authors are indebted to all participants for providing the data used in the GAZEL Study. The author also thanks the GAZEL cohort study team responsible for overseeing data collection and EDF-GDF (Service des Etudes Médicales, Service Général de Médecine de Contrôle).

Funding sources

The GAZEL Cohort Study was supported by CAMIEG, the French Institute of Health and Medical Research (INSERM), the French “Cohortes Santé TGIR Programme”, Agence nationale de la

recherche (ANR), Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Contributions

CL, PM and EW designed the study; AQ, SMC, PD, MG and MZ collected the data; all authors contributed to the interpretation of data. CL, PM and EW drafted the work; all authors revised the initial draft for important intellectual content, approved the submitted version and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Disclosures

CL reports grants, personal fees and non-financial support from Lundbeck, personal fees from Servier, Astra-Zeneca and Daiichi-Sankyo, outside the submitted work; EW reports grants from GESTES/Région Île-de-France, during the conduct of the study; SMC reports personal fees from Gilead, Sanofi, Bouchara-Recordati, Merck-Sharpe & Dohme, Servier, NovoNordisk, Pierre-Fabre, Janssen, Bristol-Meyers-Squibb, Lilly and Astra-Zeneca, outside the submitted work; FL reports personal fees from Astra Zeneca, Servier, Janssen, Lundbeck, Otsuka Pharmaceuticals France and Roche, outside the submitted work; PM, AQ, PD, HN, JPE, NH, MG and MZ have nothing to disclose.

Data sharing

The dataset can be requested from the principal investigators of the GAZEL study at Marie.Zins@inserm.fr.

References

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJL, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575–1586.
2. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27:2763–2774.
3. Franco S, Hoertel N, Peyre H, Rodríguez-Fernández JM, Limosin F, Blanco C. Age at onset of major depression and adulthood cardiovascular risk. *Psychiatry Res*. 2015;225:736–738.
4. Manetti A, Hoertel N, Le Strat Y, Schuster J-P, Lemogne C, Limosin F. Comorbidity of Late-Life Depression in the United States: A Population-based Study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2013;
5. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011;306:1241–1249.
6. Chazelle E, Lemogne C, Morgan K, Kelleher CC, Chastang J-F, Niedhammer I. Explanations of educational differences in major depression and generalised anxiety disorder in the Irish population. *J Affect Disord*. 2011;134:304–314.
7. Redmond N, Richman J, Gamboa CM, Albert MA, Sims M, Durant RW, Glasser SP, Safford MM. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low- but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000447.
8. Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Low socioeconomic status and psychological distress as synergistic predictors of mortality from stroke and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:311–316.
9. Hagger-Johnson G, Roberts B, Boniface D, Sabia S, Batty GD, Elbaz A, Singh-Manoux A, Deary IJ. Neuroticism and cardiovascular disease mortality: socioeconomic status modifies the risk in women (UK Health and Lifestyle Survey). *Psychosom Med*. 2012;74:596–603.
10. Wiernik E, Pannier B, Czernichow S, Nabi H, Hanon O, Simon T, Simon J-M, Thomas F, Bean K, Consoli SM, Danchin N, Lemogne C. Occupational status moderates the association between current perceived stress and high blood pressure: evidence from the IPC cohort study. *Hypertension*. 2013;61:571–577.
11. Wiernik E, Nabi H, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon J-M, Thomas F, Ducolombier C, Danchin N, Limosin F, Consoli SM, Lemogne C. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J Hypertens*. 2014;32:1979–1986; discussion 1986.

12. Tsutsumi A, Kayaba K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc Sci Med* 1982. 2011;72:1652–1658.
13. Landsbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, Warren K, Schwartz JE. Lower socioeconomic status among men in relation to the association between job strain and blood pressure. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29:206–215.
14. Institute of Medicine (US) Committee on Health and Behavior: Research, Practice, and Policy. Health and Behavior: The Interplay of Biological, Behavioral, and Societal Influences. National Academies Press (US). Washington (DC): 2001.
15. Goldberg M, Leclerc A, Bonenfant S, Chastang J, Schmaus A, Kaniewski N, Zins M. Cohort profile: the GAZEL Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2007;36:32–39.
16. Radloff LS. The CES-D Scale A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385–401.
17. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies-depression scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol*. 1989;4:163–166.
18. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2011;59:327–340.
19. Chevalier A, Zins M, Godard C, Morin J, Jourdain V, François F, Lambrozo J, Goldberg M, Ducimetière P. [A registry of ischaemic cardiopathies among active workers at Electricité de France-Gaz de France. Program development and first results]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2001;49:51–60.
20. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205:23–32.
21. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
22. Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28:E18–27.
23. Wallace RB, Anderson RA. Blood lipids, lipid-related measures, and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Epidemiol Rev*. 1987;9:95–119.
24. Li J, Loerbroks A, Angerer P. Physical activity and risk of cardiovascular disease: what does the new epidemiological evidence show? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:575–583.
25. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32:1484–1492.

26. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:2394–2401.
27. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383:1973–1980.
28. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet.* 2014;383:970–983.
29. Goldberg M, Chastang JF, Zins M, Niedhammer I, Leclerc A. Health problems were the strongest predictors of attrition during follow-up of the GAZEL cohort. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:1213–1221.
30. Goldberg M, Leclerc A, Zins M. Cohort Profile Update: The GAZEL Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015;44:77–77g.
31. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:637–651.
32. Vulser H, Wiernik E, Tartour E, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon J-M, Ducolombier C, Consoli SM, Danchin N, Limosin F, Lemogne C. Smoking and the Association Between Depressive Symptoms and Absolute Neutrophil Count in the Investigations Préventives et Cliniques Cohort Study. *Psychosom Med.* 2015;77:1039–1049.
33. Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, Goldberg M, Zins M, Czernichow S. Association between dietary patterns and depressive symptoms over time: a 10-year follow-up study of the GAZEL cohort. *PloS One.* 2012;7:e51593.
34. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener JS. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med.* 2010;72:626–635.
35. Davidson KW, Schwartz JE, Kirkland SA, Mostofsky E, Fink D, Guernsey D, Shimbo D. Relation of inflammation to depression and incident coronary heart disease (from the Canadian Nova Scotia Health Survey [NSHS95] Prospective Population Study). *Am J Cardiol.* 2009;103:755–761.
36. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18:963–974.

37. Gianaros PJ, Manuck SB. Neurobiological pathways linking socioeconomic position and health. *Psychosom Med.* 2010;72:450–461.
38. Lane RD, Sechrest L, Riedel R. Sociodemographic correlates of alexithymia. *Compr Psychiatry.* 1998;39:377–385.
39. Tolmunen T, Lehto SM, Heliste M, Kurl S, Kauhanen J. Alexithymia is associated with increased cardiovascular mortality in middle-aged Finnish men. *Psychosom Med.* 2010;72:187–191.
40. Melchior M, Chastang J-F, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, Younès N. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol Psychiatry.* 2013;18:112–121.
41. Sherman GD, Lee JJ, Cuddy AJC, Renshon J, Oveis C, Gross JJ, Lerner JS. Leadership is associated with lower levels of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:17903–17907.
42. Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet.* 1997;350:235–239.
43. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med.* 2014;21:109–121.

Table 1. Characteristics of the participants according to depression status

	Without depression (N=8173)		With depression * (N=2368)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Continuous variables					
Age	47.8	3.5	47.8	3.5	0.88
CES-D	8.8	4.9	25.5	7.2	<0.0001
Discrete variables	N	%	N	%	P
Gender					
Women	2039	25.0	647	27.3	0.02
Men	6134	75.0	1721	72.7	
Occupational grade					
Low	876	10.7	363	15.3	<0.0001
Medium	4484	54.9	1370	57.9	
High	2813	34.4	635	26.8	
History of parental CVD					
No	7207	88.2	2067	87.3	0.24
Yes	966	11.8	301	12.7	
Alcohol consumption					
Non-drinkers	928	11.3	322	13.6	0.0009
Light drinkers †	4304	52.7	1242	52.5	
Moderate drinkers ‡	1932	23.6	488	20.6	
Heavy drinkers §	1009	12.4	316	13.3	
Smoking status					
Never-smokers	3635	44.5	996	42.1	0.03
Ex-smokers	3050	37.3	890	37.6	
Smokers	1488	18.2	482	20.3	
Physical activity					
No	2416	29.6	876	37.0	<0.0001
Yes	5757	70.4	1492	63.0	
Body Mass Index					
< 25 kg/m ²	4391	53.7	1275	53.8	0.22
25-30 kg/m ²	3312	40.5	935	39.5	
> 30 kg/m ²	470	5.8	158	6.7	
Hypertension					
No	7451	91.2	2100	88.7	0.0003
Yes	722	8.8	268	11.3	
Dyslipidemia					
No	6928	84.8	1949	82.3	0.004
Yes	1245	15.2	419	17.7	
Diabetes					
No	8056	98.6	2326	98.2	0.24
Yes	117	1.4	42	1.8	
Sleep complaints					
No	6507	79.6	1289	54.4	<0.0001
Yes	1666	20.4	1079	45.6	

* CES-D score ≥ 17 for men or ≥ 23 for women; † defined as men (women) reporting 1 to 13 (1 to 6) drinks per week; ‡ defined as men (women) reporting 14 to 27 (7 to 20) drinks per week; § defined as men (women) reporting at least 28 (14) drinks per week.

Univariate comparisons were performed with Student's *t*-test for continuous variables and with chi-square test (or Fisher's exact test when necessary) for discrete variables.

Table 2. Characteristics of the participants according to occupational grade

Continuous variables	Low (N=1239)		Medium (N=5854)		High (N=3448)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	47.0	3.8	47.7	3.5	48.4	3.2	<0.0001
CES-D	15.0	10.2	13.0	9.0	10.9	7.8	<0.0001
Discrete variables	N	%	N	%	N	%	P
Depression *							
No	876	70.7	4484	76.6	2813	81.6	<0.0001
Yes	363	29.3	1370	23.4	635	18.4	
Gender							
Women	499	40.3	1855	31.7	332	9.6	<0.0001
Men	740	59.7	3999	68.3	3116	90.4	
History of parental CVD							
No	1064	85.9	5140	87.8	3070	89.0	0.01
Yes	175	14.1	714	12.2	378	11.0	
Alcohol consumption							
Non-drinkers	214	17.3	773	13.2	263	7.6	<0.0001
Light drinkers †	608	49.0	3038	51.9	1900	55.1	
Moderate drinkers ‡	255	20.6	1308	22.3	857	24.9	
Heavy drinkers §	162	13.1	735	12.6	428	12.4	
Smoking status							
Never-smokers	605	48.8	2637	45.1	1389	40.3	<0.0001
Ex-smokers	393	31.7	2120	36.2	1427	41.4	
Smokers	241	19.5	1097	18.7	632	18.3	
Physical activity							
No	477	38.5	1951	33.3	864	25.1	<0.0001
Yes	762	61.5	3903	66.7	2584	74.9	
Body Mass Index							
< 25 kg/m ²	690	55.7	3194	54.5	1782	51.7	0.0002
25-30 kg/m ²	452	36.5	2323	39.7	1472	42.7	
> 30 kg/m ²	97	7.8	337	5.8	194	5.6	
Hypertension							
No	1105	89.2	5290	90.4	3156	91.5	0.03
Yes	134	10.8	564	9.6	292	8.5	
Dyslipidemia							
No	1057	85.3	4943	84.4	2877	83.4	0.23
Yes	182	14.7	911	15.6	571	16.6	
Diabetes							
No	1207	97.4	5774	98.6	3401	98.6	0.01
Yes	32	2.6	80	1.4	47	1.4	
Sleep complaints							
No	890	71.8	4251	72.6	2655	77.0	<0.0001
Yes	349	28.2	1603	27.4	793	23.0	

* CES-D score ≥ 17 for men or ≥ 23 for women; † defined as men (women) reporting 1 to 13 (1 to 6) drinks per week; ‡ defined as men (women) reporting 14 to 27 (7 to 20) drinks per week; § defined as men (women) reporting at least 28 (14) drinks per week.

Univariate comparisons were performed with Anova test for continuous variables and with chi-square test (or Fisher's exact test when necessary) for discrete variables.

Table 3. Association between each variable and cardiac events

	No. of cases	Age & gender-adjusted Associations			Multi-adjusted associations		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age							
39-45	195	1.00			1.00		
46-49	197	1.63	1.29-2.07	<0.0001	1.58	1.25-2.01	0.0001
50-54	200	1.82	1.45-2.30	<0.0001	1.70	1.35-2.15	<0.0001
Gender							
Women	24	1.00			1.00		
Men	568	7.15	4.85-11.1	<0.0001	5.89	3.93-9.25	<0.0001
Depression *							
No	462	1.00			1.00		
Yes	130	1.01	0.83-1.22	0.94	0.95	0.77-1.16	0.61
Occupational grade							
Low	58	1.00			1.00		
Medium	290	0.90	0.68-1.20	0.45	0.95	0.72-1.27	0.73
High	244	0.97	0.74-1.31	0.86	1.09	0.82-1.47	0.55
History of parental CVD							
No	467	1.00			1.00		
Yes	125	2.12	1.73-2.57	<0.0001	2.01	1.64-2.44	<0.0001
Alcohol consumption							
Non-drinkers	65	1.00			1.00		
Light drinkers †	323	0.80	0.62-1.06	0.12	0.81	0.63-1.07	0.14
Moderate drinkers ‡	121	0.65	0.48-0.88	0.006	0.64	0.47-0.87	0.005
Heavy drinkers §	83	0.74	0.53-1.03	0.07	0.63	0.46-0.88	0.007
Smoking status							
Never-smokers	169	1.00			1.00		
Ex-smokers	277	1.47	1.21-1.79	<0.0001	1.39	1.15-1.70	0.0008
Smokers	146	1.78	1.43-2.23	<0.0001	1.84	1.46-2.30	<0.0001
Physical activity							
No	199	1.00			1.00		
Yes	393	0.81	0.68-0.96	0.02	0.91	0.76-1.08	0.27
Body Mass Index							
< 25 kg/m ²	224	1.00			1.00		
25-30 kg/m ²	306	1.35	1.13-1.61	0.0007	1.22	1.02-1.46	0.03
> 30 kg/m ²	62	2.08	1.55-2.73	<0.0001	1.54	1.14-2.05	0.005
Hypertension							
No	495	1.00			1.00		
Yes	97	1.89	1.51-2.34	<0.0001	1.60	1.27-2.00	<0.0001
Dyslipidemia							
No	423	1.00			1.00		
Yes	169	1.85	1.54-2.20	<0.0001	1.64	1.36-1.96	<0.0001
Diabetes							
No	570	1.00			1.00		
Yes	22	2.29	1.45-3.42	0.0007	1.72	1.08-2.60	0.02
Sleep complaints							
No	459	1.00			1.00		
Yes	133	0.95	0.78-1.15	0.64	0.92	0.75-1.12	0.42

* CES-D score ≥ 17 for men or ≥ 23 for women; † defined as men (women) reporting 1 to 13 (1 to 6) drinks per week; ‡ defined as men (women) reporting 14 to 27 (7 to 20) drinks per week; § defined as men (women) reporting at least 28 (14) drinks per week.

Cox regression models were used to compute hazard ratios and 95% confidence intervals for incident

cardiovascular events during follow-up. Two models were applied separately for each variable: adjusted for age and gender and multi-adjusted for all the covariates shown in the table. Interaction depression \times occupational grade: $P=0.008$ and $P=0.009$ in age-gender- and multi-adjusted models, respectively.

Table 4. Associations between depression and cardiac events according to occupational grade

	Low			Medium			High		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Sex-specific thresholds *									
Adjusted for age and gender	1.95	1.15-3.28	0.01	1.06	0.80-1.38	0.69	0.72	0.50-1.02	0.07
Adjusted for all the variables	1.99	1.12-3.48	0.02	0.99	0.74-1.30	0.95	0.68	0.46-0.98	0.04
≥16 threshold									
Adjusted for age and gender	1.76	1.04-2.97	0.03	1.14	0.88-1.46	0.31	0.86	0.62-1.17	0.34
Adjusted for all the variables	1.82	1.04-3.16	0.04	1.07	0.83-1.39	0.59	0.83	0.59-1.15	0.27
CES-D continuous score †									
Adjusted for age and gender	1.39	1.04-1.81	0.02	1.14	0.98-1.32	0.08	0.90	0.74-1.08	0.28
Adjusted for all the variables	1.39	1.03-1.87	0.03	1.09	0.93-1.27	0.30	0.88	0.72-1.07	0.19
Depressed affect ‡									
Adjusted for age and gender	1.78	1.05-2.99	0.03	0.98	0.75-1.27	0.89	0.74	0.52-1.02	0.06
Adjusted for all the variables	1.74	1.00-3.02	0.05	0.93	0.71-1.21	0.61	0.71	0.50-0.99	0.04
Positive affect ‡									
Adjusted for age and gender	1.40	0.79-2.40	0.24	0.95	0.71-1.26	0.75	0.87	0.61-1.23	0.46
Adjusted for all the variables	1.46	0.80-2.57	0.21	0.91	0.68-1.21	0.53	0.87	0.60-1.23	0.45
Somatic complaints ‡									
Adjusted for age and gender	1.81	1.06-3.05	0.03	1.13	0.86-1.47	0.37	0.95	0.67-1.30	0.74
Adjusted for all the variables	1.71	0.95-3.02	0.07	1.05	0.79-1.38	0.73	0.95	0.67-1.33	0.79
Interpersonal relationships ‡									
Adjusted for age and gender	1.04	0.56-1.83	0.90	1.20	0.90-1.59	0.21	1.22	0.86-1.70	0.26
Adjusted for all the variables	1.05	0.55-1.87	0.88	1.15	0.86-1.52	0.34	1.13	0.78-1.58	0.51

* ≥17 for men; ≥23 for women; † values normalized to the interval between the 25th and the 75th percentile; ‡ The HR is given for the highest tertile versus the others.

Cox regression models were used to compute hazard ratios and 95% confidence intervals for incident cardiovascular events during follow-up. Two models were applied: adjusted for age and gender and multi-adjusted for age, gender, parental cardiovascular disease, alcohol consumption, smoking status, physical activity, body mass index, hypertension, dyslipidemia and diabetes.

Annexe K. Questionnaire Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)

Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque ligne)

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

- 1) J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas
- 2) Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit
- 3) J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis
- 4) J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres
- 5) J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais
- 6) Je me suis senti(e) déprimé(e)
- 7) J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort
- 8) J'ai été confiant(e) en l'avenir
- 9) J'ai pensé que ma vie était un échec
- 10) Je me suis senti(e) craintif(ve)
- 11) Mon sommeil n'a pas été bon
- 12) J'ai été heureux(se)
- 13) J'ai parlé moins que d'habitude
- 14) Je me suis senti(e) seul(e)
- 15) Les autres ont été hostiles envers moi
- 16) J'ai profité de la vie
- 17) J'ai eu des crises de larmes
- 18) Je me suis senti(e) triste
- 19) J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas
- 20) J'ai manqué d'entrain

Titre : Facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique : rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles

Mots clés : stress, dépression, risque cardio-métabolique, catégorie socioprofessionnelle, interaction

Résumé : Un nombre croissant d'études suggèrent que le rôle des facteurs psychologiques dans le risque cardio-métabolique pourrait différer selon la position socio-économique des individus.

Les travaux de cette thèse ont utilisé les données du Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, de l'Etude Prospective Parisienne 3 et de la cohorte CONSTANCES pour examiner le rôle modérateur de la profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS) sur les relations entre stress ou dépression et différents marqueurs du risque cardio-métabolique.

Les résultats montrent que la PCS était un facteur modérateur de l'association du stress

perçu avec la PA élevée chez les femmes (étude n° 1), le diabète (étude n° 2) et l'athérosclérose préclinique (étude n° 3), de telle sorte que les individus des PCS les moins favorisées étaient les plus à risque. Cela semblait également être le cas pour l'association entre la dépression et le risque de maladie coronarienne à 10 ans chez les hommes (étude n° 4).

Ces résultats montrent l'importance de prendre systématiquement en compte le rôle modérateur des inégalités socioprofessionnelles dans la relation entre facteurs psychologiques et risque cardio-métabolique, aussi bien dans les études épidémiologiques pour mieux caractériser ce risque, qu'en santé publique et pratique clinique pour mieux le prévenir.

Title : Psychological factors and cardiometabolic risk : moderating effect of occupational inequalities

Keywords : stress, depression, cardiometabolic risk, occupational status, interaction

Abstract : A growing body of studies suggests that the association between psychological factors and cardiometabolic risk might depend upon individual's socio-economic status.

Data of Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Paris Prospective Study 3 and CONSTANCES cohort were used to examine the moderating role of occupational status (OS) on the associations between stress or depression and cardiometabolic risk markers.

OS was a moderating factor of the association between perceived stress and high blood pressure among women (study No. 1), diabetes

(study No. 2) and subclinical atherosclerosis (study No. 3), with increased risk for the individuals of lower OS. Similar pattern of results were observed for the association between depression and 10-year coronary heart disease risk among men (study No. 4).

These results highlight the importance to systematically take into account the moderating effect of occupational inequalities when examining the association between psychological factors and cardiometabolic risk in epidemiological studies to better characterize this risk but also in public health policies and clinical practice for a better prevention.