



**HAL**  
open science

# Déterminants alimentaires et nutritionnels de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées en population générale

Jeanne Bardinet

► **To cite this version:**

Jeanne Bardinet. Déterminants alimentaires et nutritionnels de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées en population générale. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2024. Français. NNT : 2024BORD0110 . tel-04642182

**HAL Id: tel-04642182**

**<https://theses.hal.science/tel-04642182v1>**

Submitted on 9 Jul 2024

**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.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE (SP2)

SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE - OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Jeanne Bardinnet

**DÉTERMINANTS ALIMENTAIRES ET  
NUTRITIONNELS DE SYMPTOMATOLOGIE  
DÉPRESSIVE CHEZ DES PERSONNES ÂGÉES  
EN POPULATION GÉNÉRALE**

**DIETARY AND NUTRITIONAL DETERMINANTS OF  
DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN OLDER ADULTS  
FROM THE GENERAL POPULATION**

Sous la direction de : Catherine FÉART-COURET

Soutenue le 25/06/2024

Membres du jury :

Mme Andreeva, Valentina A,	MCF, université Sorbonne Paris Nord	Rapporteur
Mme Manach, Claudine,	IR, université Clermont Auvergne	Rapporteur
Mr Lecerf, Jean-Michel,	PR, Institut Pasteur de Lille	Examineur
Mr Dartigues, Jean-François,	PR Émérite, université de Bordeaux	Examineur

Membres invités :

Mme Pouchieu-Maunoir, Camille	Dr, Cadre scientifique, Activ'Inside	Co-encadrante
Mme Ouvrard-Brouillou, Camille,	MCF, université de Bordeaux	Invitée



## Résumé :

Associée à une diversité de symptômes aux répercussions pouvant être fatales, la dépression est une maladie complexe d'origine multifactorielle dont la prévalence est en constante augmentation et particulièrement préoccupante chez les personnes âgées. Les traitements antidépresseurs ne sont pas toujours efficaces et ils sont responsables de nombreux effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, notamment dans cette population polymédiquée. La recherche d'un axe de prévention de la dépression semble donc judicieuse, et l'alimentation, une exposition potentiellement modifiable tout au long de la vie, semble être une piste pertinente. Pourtant, cette relation a été peu explorée chez les personnes âgées.

L'objectif de cette thèse était d'identifier des déterminants alimentaires et nutritionnels associés à un moindre risque de symptomatologie dépressive (SD) chez des personnes âgées de la cohorte des 3-Cités, une large cohorte prospective populationnelle française de personnes âgées de 65 ans et plus débutée en 1999 avec plus de 18 ans de suivi. Deux approches complémentaires ont été utilisées pour répondre à l'objectif : i) l'étude de profils alimentaires et nutritionnels estimés à partir d'un fréquentiel alimentaire et d'un rappel des 24 heures administrés en 2001, et ii) l'étude de biomarqueurs nutritionnels plasmatiques collectés en 1999. La SD était définie par un score  $\geq 16/60$  sur l'échelle de fréquence de symptômes dépressifs Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur évalués tous les 2 ans jusqu'en 2018.

Nous avons tout d'abord exploré l'adhérence au régime méditerranéen à travers le score MEDI-LITE. Nous n'avons pas observé d'association avec le risque de SD, excepté pour une SD résistante au traitement ou non traitée, pour lesquelles une plus forte adhérence était associée à un risque réduit de SD à la limite de la significativité. Nous avons ensuite exploré les profils nutritionnels à l'aide d'une analyse en composantes principales, intégrant 40 nutriments sélectionnés pour leur potentiel effet « antidépresseur » sur la base de la littérature. Nous avons rapporté qu'une plus forte adhérence en un profil nutritionnel « mixte », caractérisé par des apports élevés en magnésium, hydroxybenzaldéhydes, stilbènes, dihydroflavonols, vitamine B6, lignanes, tyrosols, vitamines B9, B3, B5, B1 et proanthocyanidines, était significativement associée à un plus faible risque de SD. Par ailleurs, en s'intéressant plus spécifiquement à des profils d'apports en polyphénols, nous avons également observé qu'une plus forte adhérence en un profil caractérisé par des apports élevés en monomères de flavanols et théaflavines, était significativement associée à un plus faible risque de SD. Finalement, nous avons montré que des niveaux plasmatiques plus élevés des ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales et de zéaxanthine (combinée avec la lutéine ou isolée), étaient significativement associés à de plus faibles risques de développer une SD.

Nos résultats suggèrent un rôle bénéfique d'une alimentation mixte pour prévenir l'incidence d'une SD chez la personne âgée autonome. Après confirmation par d'autres études épidémiologiques prospectives,

ces résultats pourraient contribuer à l'élaboration de recommandations nutritionnelles pour prévenir le risque de dépression, qui pourraient être personnalisées en fonction des individus, d'autant plus face à cette maladie qui présente une grande variabilité inter-individuelle. Enfin, ces potentielles combinaisons de nutriments protecteurs offrent de nouvelles pistes de formulations nutritionnelles, dont l'efficacité nécessiterait d'être testée cliniquement.

**Mots- clés :** Polyphénols, caroténoïdes, symptomatologie dépressive, personnes âgées, profil, nutriments.

**Équipe “Lifelong exposures, health and aging” (LEHA)**

INSERM U 1219, Bordeaux Population Health (BPH)

149 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux

## Abstract:

Associated with a wide range of symptoms with potential fatal consequences, depression is a complex and multifactorial disease whose prevalence is steadily increasing and is particularly worrying in the older adults. Traditional antidepressant treatments are not always efficient. They are responsible for numerous adverse side effects and drug interactions, particularly in this population already taking multiple medications. Therefore, developing research for preventing the depression still appears prudent, and diet, a potential modifiable factor throughout life, emerges as a promising avenue. However, its relationship with depression has been underexplored, especially in the older adults.

The aim of this thesis was to identify dietary and nutritional determinants associated with a lower risk of depressive symptomatology (DS) in older adults from the 3-Cités cohort, a large French prospective population-based cohort of people aged 65 and over enrolled in 1999 and followed for more than 18 years. Two complementary approaches were used to meet the objective: i) the study of dietary and nutritional patterns estimated from a food frequency questionnaire and 24-hour recall administered in 2001, and ii) the study of plasma nutritional biomarkers collected in 1999. DS was defined by a score  $\geq 16/60$  on the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) depressive symptom frequency scale and/or by the use of antidepressant treatment assessed every 2 years until 2018.

Firstly we explored the adherence to the Mediterranean diet using the MEDI-LITE score. We did not observe any association with the risk of DS, except for treatment-resistant or untreated DS, for which higher MEDI-LITE adherence was borderline associated with a reduced risk of DS. Secondly, we explored nutritional patterns using principal component analysis, incorporating 40 nutrients selected for their potential 'antidepressant' properties based on the literature. We reported that higher adherence to a 'mixed' nutritional pattern, characterised by high intakes of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, vitamins B9, B3, B5, B1 and proanthocyanidins, was significantly associated with a lower risk of DS. Furthermore, focusing on polyphenol intake patterns, we also observed that higher adherence to a pattern characterised by high intakes of flavanol monomers and theaflavins, was significantly associated with a lower risk of DS. Finally, we showed that higher plasma levels of lipid ratios of total carotenoids, total xanthophylls and zeaxanthin (combined with lutein or not), were significantly associated with a lower risk of developing DS.

Our findings suggest a beneficial role of a mixed diet in preventing the incidence of DS in autonomous older adults from the general population. Following confirmation by further prospective epidemiological studies, these results could contribute to the development of nutritional guidelines to prevent the risk of depression. Such recommendations could be personalised notably given the considerable inter-individual variability. Finally, these potential combinations of protective nutrients offer new avenues for relevant nutritional formulations, the efficacy of which would require clinical testing.

**Keywords :** Polyphenols, carotenoids, depressive symptomatology, older adults, pattern, nutrients.

**Team “Lifelong exposures, health and aging” (LEHA)**

INSERM U 1219, Bordeaux Population Health (BPH)

149 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux

## Remerciements

### Aux membres du jury

Tout d'abord, je tenais à remercier l'ensemble des membres du jury. C'est un honneur de pouvoir profiter de votre expertise qui j'en suis sûre, permettra une discussion de qualité, riche et passionnante. Je vous remercie, **Camille Ouvrard-Brouillou, Claudine Manach, Valentina A. Andreeva, Jean-François Dartigues, Jean-Michel Lecerf**, d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mes travaux.

### À mes deux encadrantes

**Catherine**, je te remercie de m'avoir accompagnée dans cette aventure, ponctuée de rebondissements (positifs comme négatifs) qui nous ont affectés l'une et l'autre et qui nous rendrons plus fortes. Merci de m'avoir guidé, fait confiance et transmis tout ce que tu pouvais. Et même si ce n'est pas toujours facile, garde ton enjouement et ta bonne humeur qui ont rendu nos échanges toujours plus agréables. Merci **Camille** pour ta présence, ta disponibilité, ton écoute et tes précieux conseils. Je me suis sentie comprise et écoutée en toutes circonstances. L'aventure n'aurait pas été la même sans toi.

### À l'ensemble des équipes d'Activ'Inside

Je remercie tout d'abord **Activ'Inside** et **BPI France**, qui ont financé ces 3 ans de travaux dans le cadre du projet « Silver Brain Food » (SBF) et sans qui cette thèse CIFRE n'aurait pu aboutir.

Plus particulièrement, **David**, je te remercie pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir permis d'intégrer ton équipe R&D, avec qui c'était un plaisir d'évoluer pendant ces 3 ans. **Line**, je te remercie également pour m'avoir consulté pour mon « expertise » statistique quand Camille n'était pas disponible, montrant la légitimité que tu m'accordais. Aussi, **Marie**, c'était un plaisir de partager quelques moments avec toi, qui vivait une aventure professionnelle similaire, avec le sentiment d'être parfois tiraillée entre deux équipes. Je te souhaite bon courage pour cette dernière ligne droite ! Merci à **l'ensemble de l'équipe R&D**, tout particulièrement de Cestas, avec qui j'ai pu partager quelques moments lors de ma présence sur site, **Benjamin, Camille M, Oxana, Sophie, Lisa, Adeline, Agathe**, ... et tous les autres, rendant mes journées de travail plus agréables. Et bien entendu merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser à Activ'Inside, avec qui j'ai pu échanger autour d'une réunion, d'un café ou d'un repas... me permettant de découvrir un peu plus la vie dans cette entreprise qui ne cesse de se développer et de me surprendre, et dans laquelle je suis fière d'avoir évolué.

### À l'ensemble de l'équipe LEHA

Mes collègues de bureau, **Laure, Sara, Marie-Anne, et Louis**, qui m'ont permis de décrocher mon regard de l'écran au détour d'une conversation ou d'un café, particulièrement ces dernières semaines, rendant mes journées plus agréables. Aux anciens juniors, notamment **Bénédicte D**, toi qui t'es envolée vers de nouveaux horizons, tu as beaucoup contribué à ma réflexion en épidémiologie, et **Virginie** et **Hermine**, avec qui j'ai partagé cette expérience. Enfin, aux plus expérimentées, **Cécile D, Catherine H, Bénédicte M, Mélanie, Audrey, Sylvie**, et **tous les autres**, pour votre écoute et vos précieux conseils.

### Aux membres du BPH et de l'ISPED

Je voudrai également remercier **l'ensemble des membres du BPH et de l'ISPED**, notamment ceux qui ont participé à ma formation à l'ISPED, **Karen** et **Gaëlle**, ou encore **Cécile P-L** qui n'a pas hésité à m'apporter ses précieux conseils méthodologiques.

### Aux membres de mon comité de suivi

Un grand merci à **Isabelle Bourdel-Marchasson** et **Mélanie Deschasaux-Tanguy**, qui ont toujours été bienveillantes et forces de proposition, me permettant de sortir de nos réunions reboostée et pleine de nouvelles perspectives.



### **À mes collègues de promotion**

Avec qui j'ai évolué pendant 2 années enrichissantes de Master, tant sur le plan des rencontres, que professionnellement, rendant ma réorientation professionnelle plus agréable et plus évidente. Une 1ère année extraordinaire grâce à **Jeanne L, Angie, Anaïs, Damia** et **Marin**, suivie d'une 2<sup>nde</sup> année au sein d'une promotion exceptionnelle ! Je tenais à remercier tout particulièrement **Jeanne N** et **Morgane M**, qui ont elles aussi poursuivi en doctorat. Cela n'a pas toujours été facile, mais nous avons avancé ensemble, vous êtes désormais Docteurs et vous resterez mes exemples. Jeanne, j'ai particulièrement apprécié partager ces moments avec toi, comme pendant les congrès, en soutien dans le public pendant nos communications à tour de rôle, où à la terrasse d'un café. Je n'en garde que de bons souvenirs.

### **Aux membres de l'association des jeunes chercheurs et autres jeunes chercheurs**

Un grand merci à **Blandine**, avec qui les séances de badminton ont été une grande source de déconnection, et à **Coralie**, avec qui nous avons partagé quelques séances de sport pendant lesquelles on s'est plutôt bien marrée (et qui m'ont permis de garder un semblant d'activité sportive !). Et **Ilana**, active sur tous les plans, on ne s'ennuie jamais avec vous 3, continuez à garder votre sourire communicatif et votre joie de vivre ! Enfin **Constance**, c'était toujours un plaisir de partager ces pauses déjeuners. Ensemble et avec d'autres, nous avons contribué à la création de l'association des Jeunes Chercheurs et je suis fière de faire partie du début de cette histoire.

### **À ma famille**

Je ne remercierai jamais assez **mes parents** pour tout, comme m'avoir éduqué ainsi et donné le goût d'apprendre (ça vient bien de quelque part !) et qui ont été enjoués et m'ont encouragé quand j'ai choisi de quitter mon poste d'infirmière pour me réorienter (sans savoir que je repartais pour 5 ans d'études...). **Emma, Victor, Barth, Sam** et **Rose**, je suis heureuse de faire partie de notre grande fratrie. J'apprécie tant ces moments où l'on se retrouve tous ensemble (non sans petit accrochage), qui sont à mon goût un peu trop rares mais tellement précieux. Enfin, un énorme merci à **Gisou** pour la relecture de mon manuscrit.

### **À mes amis**

Je ne pourrai pas passer cette étape sans remercier mes amis, tout particulièrement mes S, **Coco, Lixou, Gu', Gloomy** et **Charles**, qui sont là depuis tellement longtemps à mes côtés que je ne compte plus les années, qui ont toujours rendu ma vie plus douce et plus fun. Aussi, merci à **Cha** qui a été présente à mes côtés plus récemment, et **Maureen** et **Ségo**, qui n'ont pas hésité à me faire profiter de leurs compétences linguistiques en relisant mes articles.

### **À Mika, et Antoine**

Je te remercie mon **Mika** pour ton encouragement, ton écoute attentive, ta réassurance dans mes moments de doute, et surtout ta grande imprégnation de mon sujet de thèse. Merci de toujours garder cette image de moi, en 3 dimensions, me permettant chaque jour de gagner en confiance et en légitimité. Tu es toujours présent, pour les bons moments, comme pour les plus déplaisants, et c'est l'essentiel. Maintenant nous avons **Antoine**, cette petite boule d'énergie qui n'a jamais cessé de sourire et qui rend nos journées encore plus belles. Je suis heureuse de partager cette vie de tous les jours avec vous deux et je ne changerai ça pour rien au monde.

Enfin, merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées, mais qui ont été présentes à mes côtés. Ces quelques lignes ne suffisent pas à retranscrire tout ce que je souhaiterais exprimer, mais synthétisent le principal.

## Table des matières

Introduction générale .....	21
I. Introduction et objectifs.....	23
1.1. Contexte .....	23
1.1.1. Vieillessement de la population.....	23
1.1.2. Les troubles mentaux .....	23
1.2. La Dépression .....	26
1.2.1. Définition de la dépression .....	26
1.2.2. Classification et outils de mesure .....	27
1.2.3. Spécificités de la dépression .....	29
1.2.4. Épidémiologie .....	30
1.2.5. Physiopathologie de la dépression.....	34
1.2.6. Prise en charge de la dépression .....	39
1.2.7. Prévention de la dépression .....	43
1.3. L'alimentation.....	48
1.3.1. Définitions et généralités .....	48
1.3.2. Recommandations nutritionnelles.....	48
1.3.3. Macro et micronutriments.....	49
1.3.4. L'alimentation de la personne âgée .....	54
1.4. Le rôle de la nutrition dans la dépression .....	56
1.4.1. Profils alimentaires et dépression .....	56
1.4.2. Consommations alimentaires et dépression.....	63
1.4.3. Nutriments et dépression.....	67
Synthèse globale des études nutrition et dépression.....	107
1.5. Objectifs.....	109
1.5.1. Bilan des connaissances.....	109
1.5.2. Objectifs.....	111
II. Matériels et Méthode.....	113
2.1. La Cohorte des 3-Cités.....	113
2.1.1. Design .....	113
2.1.2. La cohorte bordelaise.....	113
2.2. Données socio-démographiques, de mode de vie et de santé .....	115
2.3. Données alimentaires .....	115
2.3.1. Généralités sur les outils de mesures des expositions nutritionnelles.....	115
2.3.2. Fréquentiel alimentaire semi-quantitatif.....	116
2.3.3. Rappel des 24 heures .....	117
2.3.4. Biomarqueurs plasmatiques .....	118

2.4. Symptomatologie dépressive .....	119
2.4.1. Echelle CES-D .....	119
2.4.2. Traitements antidépresseurs .....	121
2.5. Analyses statistiques .....	122
2.5.1. Statistiques descriptives .....	122
2.5.2. Identification de profils .....	122
2.5.3. Statistiques analytiques .....	124
2.5.4. Gestion des données manquantes .....	131
III. Résultats .....	133
3.1. Étude des associations entre profils alimentaires et nutritionnels, a priori et a posteriori, et risque de symptomatologie dépressive chez les personnes âgées .....	133
3.1.1. Adhérence au régime méditerranéen .....	133
3.1.2. Profils nutritionnels .....	149
3.1.3. Profils de nutriments plasmatiques .....	193
3.1.4. Profils d'apport en polyphénols .....	209
3.2. Étude des associations entre concentrations plasmatiques en nutriments et risque de symptomatologie dépressive chez les personnes âgées .....	228
3.2.1. Concentrations en caroténoïdes plasmatiques .....	228
3.2.2. Concentration en vitamine D plasmatique .....	244
IV. Discussion .....	253
4.1. Synthèse des principaux résultats .....	253
4.2. Perspectives .....	263
4.3. Conclusion .....	268
Références .....	269

## Valorisation

### Articles scientifiques

#### Articles Publiés

1. **Bardinet J**, Chuy V, Carriere I, Galéra C, Pouchieu C, Samieri C, Helmer C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Depressive Symptomatology in a French Population-Based Cohort of Older Adults. *Nutrients*. 2022;14(19):4121.
2. **Bardinet J**, Pouchieu C, Pella H, Lefèvre-Arbogast S, Chuy V, Galéra C, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Patterns of polyphenol intake and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. *Clin Nutr*. 2022;41(12):2628-2636.
3. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy V, Helmer C, Etheve S, Gaudout D, Samieri C, Berr C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Plasma carotenoids and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:615-623.
4. **Bardinet J**, Pouchieu C, Pella H, Lefèvre-Arbogast S, Chuy V, Carriere I, Galéra C, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Étude des associations entre des profils alimentaires et le risque de symptomatologie dépressive dans une cohorte populationnelle de personnes âgées. *Informations Diététiques*.2023;4:16-33.
5. **Bardinet J**, Chuy V, Féart C. Profils et index inflammatoires. *Pratiques en nutrition*. 2024;(77):12-15

#### Articles en cours de publication

1. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy C, Merle B, Pella H, Lefèvre-Arbogast S, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Gregoire A, Féart C. Nutrient patterns and 15-y risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. Soumis.
2. Chuy V, **Bardinet J**, Gobin-Bourdet C, Galera C, Carrière I, Helmer C, Samieri C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Data-driven dietary patterns and risk for depressive symptomatology over 15 years among community-dwelling older adults. Soumis.
3. Chuy V, Cougnard-Grégoire A, **Bardinet J**, Galera C, Virecoulon Giudici K, Rolland Y, de Souto Barreto P, Féart C. An update on the relationships of nutrients and bioactive compounds with depression among older adults. Soumis.
4. Chuy V, Sirna F, Delteil L, **Bardinet J**, Merle B, Helmer C, Delcourt C, Féart C. Serum B6, folic acid and B12 vitamins and risk for depressive symptomatology over 17 years among older men and women. Soumis.
5. Martin M, Debenay E, **Bardinet J**, Pourtau L, Gaudout D, Layé S, Pallet V, Diné A-L, Joffre C. Plant extracts and omega-3 supplementation modulate hippocampal oxylipin profile in response to LPS-induced neuroinflammation. En cours de rédaction.

## Communications scientifiques

### Communications orales

1. Chuy V, **Bardinet J**, Gobin-Bourdet C, Galéra C, Carriere I, Helmer C, Samieri C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Profils de consommation alimentaire et risque de symptomatologie dépressive sur 12 ans chez la personne âgée vivant en communauté dans la cohorte 3C-Bordeaux. Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie – Novembre 2021, Paris (France).
2. Chuy V, Delteil L, **Bardinet J**, Merle B, Helmer C, Delcourt C, Féart C. Serum B vitamins and risk for depressive symptomatology over 17 years among older adults. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Congress – Septembre 2022, Vienne (Autriche).
3. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy V, Helmer C, Etheve S, Gaudout D, Samieri C, Berr C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Plasma carotenoids and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. Journées des Jeunes Chercheurs – mai 2023, Bordeaux, France.
4. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy C, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Profils nutritionnels et risque de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées. Journées Francophones de Nutrition - Décembre 2023, Marseille, France.

### Communications affichées

1. **Bardinet J**, Chuy V, Helmer C, Samieri C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Adhérence au régime Méditerranéen et risque de symptomatologie dépressive chez la personne âgée. Journées Francophones de Nutrition – Novembre 2020, Lille (France).
2. **Bardinet J**, Pouchieu C, Pella H, Lefèvre-Arbogast S, Chuy V, Galéra C, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Patterns of polyphenols intake and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Congress – Septembre 2022, Vienne (Autriche).
3. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy V, Helmer C, Etheve S, Berr C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Caroténoïdes plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive au sein d'une cohorte de personnes âgées. Journées Francophones de Nutrition – Novembre 2022, Toulouse (France).
4. Chuy V, Sirna F, Delteil L, **Bardinet J**, Merle B, Helmer C, Delcourt C, Féart C. Vitamines B sériques et risque de symptomatologie dépressive sur 17 ans chez le sujet âgé. Journées Francophones de Nutrition – Novembre 2022, Toulouse (France).
5. Chuy V, Sirna F, Delteil L, **Bardinet J**, Merle B, Helmer C, Delcourt C, Féart C. Vitamines B sériques et risque de symptomatologie dépressive sur 17 ans chez le sujet âgé. Congrès Français de Psychiatrie – Décembre 2022, Lille (France).
6. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy C, Helmer C, Etheve S, Gaudout D, Samieri C, Berr C, Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Féart C. Caroténoïdes plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive au sein d'une cohorte populationnelle de personnes âgées. Congrès International Francophone de Gériatrie et Gérontologie - Septembre 2023, Montréal, Canada.

7. **Bardinet J**, Pouchieu C, Pelay H, Lefevre-Arbogast S, Chuy C, Galéra C, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Gregoire A, Féart C. Profils de consommation en polyphénols et risque de symptomatologie dépressive chez les personnes âgées. Congrès International Francophone de Gériatrie et Gérontologie - Septembre 2023, Montréal, Canada. Élu parmi les 20 meilleurs posters

Communication orale à venir

1. **Bardinet J**, Pouchieu C, Chuy C, Merle B, Pelay H, Lefèvre-Arbogast S, Helmer C, Gaudout D, Samieri C, Delcourt C, Cougnard-Gregoire A, Féart C. Nutrient patterns and 15-y risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults – Séminaires axes transversaux Bordeaux Population Health - Axe Brain Health – mai 2024.



## Liste des Figures

Figure 1 : Prévalence des troubles dépressifs par pays, GBD, 2019.	31
Figure 2 : Prévalence mondiale des troubles dépressifs par âge, GBD, 2019.	33
Figure 3 : Schéma des neurotransmissions de noradrénaline, sérotonine et dopamine en conditions normales et de dépression, proposé par l'Institut du Cerveau (62)	34
Figure 4 : Axe Hypothalamus-Hypophysio-Surrénalien et régulation du cortisol (70)	35
Figure 5 : Ensemble des principaux mécanismes impliqués dans le processus de dépression, adapté de Marx et al. 2020 (71)	38
Figure 6 : Représentation biochimique des principales familles d'acides gras, tiré de Schlienger et al. (129)	51
Figure 7 : Formations des acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 dérivés de leurs précurseurs (188)	68
Figure 8 : Les structures de bases des principales classes de polyphénols, tiré de Chen et al. 2022 (231)	92
Figure 9 : Structure chimique des flavonoïdes, tiré de Justino et al. (235)	93
Figure 10 : Représentation biochimique des 6 principaux caroténoïdes présents dans le plasma humain (250)	100
Figure 11 : État des connaissances du lien entre alimentation et dépression chez les personnes âgées (avril 2024).	110
Figure 12 : Design de la cohorte 3C Bordeaux	114
Figure 13: Exemple proposé des 2 questions types rencontrées dans le FFQ au 1er suivi dans 3-Cités Bordeaux.	117
Figure 14 : Illustration des 7 portions proposées dans le rappel des 24 heures	117
Figure 15 : Version française de l'échelle Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) proposée dans 3-Cités, 1999-2017.	120
<i>Figure 16 : Sélection du nombre de composantes selon le critère de Kaiser (a) ou selon le critère de Cattell (b)</i>	124
Figure 17 : Possibilité des différentes trajectoires de dépression, tiré de Dattani, 2021 (35)	125
Figure 18 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1016).	188
Figure 19 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1016).	189
Figure 20 : Trajectoires du score à la CES-D selon le score aux 4 profils nutritionnels, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2018.	191



Figure 21 : Diagramme de Flux, étude de l'association entre profils de nutriments plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018.	194
Figure 22 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (n=519).	197
Figure 23 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (n=519).	198
Figure 24 : Trajectoire du score à la CES-D selon le score aux 4 profils nutritionnels plasmatiques, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=519).	203
Figure 25 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils d'apport en polyphénols et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1 074)	221
Figure 26 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils d'apport en polyphénols et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1 074).	222
Figure 27 : Trajectoire du score à la CES-D selon le score des 3 profils d'apports en polyphénols, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2018 (n=1074).	225
Figure 28 : Trajectoires du score à la CES-D selon le lycopène plasmatique et les ratios plasmatiques de lycopène/lipides et zéaxanthine/lipides, prédites par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen*, cohorte des 3-Cités Bordeaux et Montpellier, 2001-2018 (n=1010).	242
Figure 29 : Diagramme de Flux, étude de l'association entre vitamine D circulante et risque de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées, cohorte des 3-Cités bordeaux, 1999-2018.	245
Figure 30 : Trajectoire du score à la CES-D selon le taux de vitamine D plasmatique, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=779).	250
Figure 31 : Représentation consensuelle pyramidale de la "diète méditerranéenne", 8ème congrès international sur la diète méditerranéenne, Barcelone, 2010.	255
Figure 32: Diagramme acyclique causal de la relation entre une exposition nutritionnelle et la symptomatologie dépressiv	312
Figure 33: Représentation du score CES-D en fonction des effectifs à chaque temps de suivi, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2017 (n=1016).	313

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Charge économique des troubles mentaux, tiré de Funk et al. 2014 (10)	24
Tableau 2 : Classification de l'EDC selon la CIM-10, le DSM-V et son retentissement sur la vie quotidienne selon la HAS, 2017, tiré des recommandations de bonne pratique de la HAS (28)	28
Tableau 3 : Caractéristiques de trois échelles utilisées dans l'étude de la dépression	29
Tableau 4: Recommandations nutritionnelles journalières de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) de l'apport lipidique pour un adulte consommant 2000 kcal/jour, 2010 (130)	51
Tableau 5: Références nutritionnelles des vitamines, minéraux et oligo-éléments pour les adultes, ANSES, 2021 (133).	53
Tableau 6 : Scores inflammatoires des 45 paramètres alimentaires inclus dans le Dietary Inflammatory Index (DII®). Étude de développement du DII, Columbia, SC, USA, 2011-2012 (157).	58
Tableau 7 : Synthèse des études de l'association entre acides gras poly-insaturés et dépression chez les personnes âgées	71
Tableau 8 : Synthèse des études de l'association entre vitamines et dépression chez les personnes âgées	80
Tableau 9 : Synthèse des études de l'association entre minéraux et oligo-éléments et dépression en population générale et chez les personnes âgées	88
Tableau 10 : Synthèse des études de l'association entre polyphénols et dépression en population générale et chez les personnes âgées	98
Tableau 11 : Synthèse des études de l'association entre caroténoïdes et dépression en population générale et chez les personnes âgées	104
Tableau 12 : Adhérence au régime méditerranéen selon le score MEDI-LITE (0-18) (Sofi et al.)	134
Tableau 13 : Description des caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicale de l'échantillon d'étude à l'inclusion en fonction du sexe, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (N=519).	195
Tableau 14 : Description des 4 profils de nutriments plasmatiques identifiés par l'analyse en composantes principales, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018, (N=519).	199
Tableau 15 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou par la prise d'un antidépresseur), 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=519).	200
Tableau 16 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (SD) selon différentes définitions de SD, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=519).	201
Tableau 17 : Association entre profils de nutriments plasmatiques et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=519).	202

Tableau 18 : Description des 4 profils de nutriments plasmatiques identifiés par l'analyse en composantes principales, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018, (N=1480).	205
Tableau 19 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou par la prise d'un antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1 480).	206
Tableau 20 : Profils d'apports en polyphénols et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1074).	223
Tableau 21 : Profils d'apports en polyphénols et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 20 et/ou traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1074).	223
Tableau 22 : Association entre profils d'apports en polyphénols et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2017 (n=1074).	224
Tableau 23 : Consommation de boissons (vin, café et thé) et risque de symptomatologie dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 +/- traitement antidépresseur) en fonction du sexe, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1 074).	226
Tableau 24 : Association entre les caroténoïdes plasmatiques et les ratios caroténoïdes/lipides plasmatiques et le risque de symptomatologie dépressive (score CES-D $\geq$ 17 pour les hommes et $\geq$ 23 pour les femmes +/- traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux et Montpellier, 1999-2018 (n=1 010).	240
Tableau 25 : Association entre les caroténoïdes plasmatiques et les ratios caroténoïdes/lipides plasmatiques et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Boraux et Montpellier, 1999-2018 (n=1010)	241
Tableau 26 : Description des caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicale de l'échantillon d'étude à l'inclusion en fonction du statut en vitamine D plasmatique, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).	246
Tableau 27 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).	248
Tableau 28 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de Symptomatologie Dépressive (selon différentes définitions de SD), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).	249
Tableau 29 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).	250

## Liste des Annexes

ANNEXE I : Définition de l'Épisode Dépressif Caractérisé selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V).....	292
ANNEXE II : Article « Profils et index inflammatoires », dossier sur l'inflammation métabolique, revue Pratique en Nutrition n°77, janvier-mars 2024. ....	294
ANNEXE III : Fréquentiel alimentaire au 1 <sup>er</sup> suivi dans 3C .....	299
ANNEXE IV : Représentation graphique des hypothèses causales entre potentiels facteurs de confusion, exposition nutritionnelle et symptomatologie dépressive .....	312
ANNEXE V : Profils nutritionnels et risque de Symptomatologie Dépressive.....	313
ANNEXE VI : Data-driven dietary patterns and risk for depressive symptomatology over 15 years among community-dwelling older adults .....	314



## Abréviations

25(OH)D : Vitamine D circulante  
3C : 3-Cités  
5-HT : 5-hydroxytryptamine  
AA : Acide Arachidonique  
ACP : Analyse en Composantes Principales  
AGPI : Acides gras polyinsaturés  
AIC : Critère d'information d'Akaike  
AJCN : American Journal of Clinical Nutrition  
ALA : Acide  $\alpha$ -linoléique  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ATC : Anatomie Thérapeutique et Chimique  
ACTH : Adrénocorticotrophine  
BDHQ : Brief diet history questionnaire  
BDI : Beck Depression Inventory  
BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou *brain-derived neurotrophic factor*  
BIC : Critère d'information Bayésien  
CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression  
CIDI : Composite International Diagnostic Interview  
CIQUAL : Centre Informatique sur la Qualité des Aliments  
CIM : Classification Internationale des Maladies  
CRP : protéine C-réactive  
DALYs : Disability-adjusted life-years  
DASS : Depression anxiety and stress scale  
DDS : Dietary Diversity Scale  
DHA : Acide docosahexaénoïque  
DHQ : Dietary History Questionnaire  
DII : Index inflammatoire alimentaire ou *Dietary Inflammatory Index*  
DPA : Acide docosapentaénoïque  
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
ECR : Essai contrôlé randomisé  
ECT : Électro-convulsivothérapie  
EDC : épisode dépressif caractérisé  
EHIS : European Health Interview Survey  
EPA : Acide eicosapentaénoïque  
ES : Erreur Standard  
EuroFIR : European Food Information Resource  
FFQ : Fréquentiel alimentaire ou *food frequency questionnaire*  
GBD : Global Burden of Diseases  
GDS : Geriatric Depression Scale  
GLA : Acide  $\gamma$ -linoléique  
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale  
HDRS : Hamilton depression rating scale  
HAM-D : Hamilton depression rating scale  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HPA : Axe Hypothalamo-hypophysaire-surénalien ou Hypothalamus-pituitary-adrenal  
HPLC : High Performance Liquid Chromatography  
HR : Hazard Ratio  
IC : Intervalle de Confiance  
IL : Interleukine  
IMAO : Inhibiteurs des monoamines oxydases  
IMC : Indice de masse corporelle  
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
LA : Acide linoléique

MADRS : Montgomery and Asberg Depression rating Scale  
MAR : Missing at random  
MDD : Major Depressive Disorder  
MICE : Multiple imputation by Chained Equations  
MMSE : Mini Mental State Examination  
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey  
NHS : Nurses' Health Study  
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PHQ-9 : le Patient Health Questionnaire-9  
PLS : Partial Least Squares  
PNNS : Plan National Nutrition Santé  
POMS : Profile of Mood States  
Q : Quartile  
QQ-plot : Quantile-quantile plot  
RC : Rapport de Côtes  
RR : Risque relatif  
RRR : Régression de Rangs Réduits  
SBF : Silver Brain Food  
SCL-90 : Inventaire des symptômes psychologiques ou *Symptom Checklist-90*  
SD : Symptomatologie Dépressive  
SDS : Échelle de dépression auto-rapporté ou *Self-rating Depression Scale*  
SE-I et -II : Seniors-ENRICA-I et -II  
SU.VI.MAX : SUPplémentation en VItamines et Minéraux Antioxydants  
TCC : Thérapie cognitivo-comportementale  
T : Tercile  
TNF- $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale alpha ou Tumoral necrosis factor alpha  
USDA : US Department of Agriculture

## Introduction générale

À l'approche du XXI<sup>ème</sup> siècle, le vieillissement de la population a mis en exergue l'importance des problèmes de santé chroniques chez les personnes âgées. Cependant, l'intérêt pour les troubles mentaux n'est apparu que dans un 2<sup>nd</sup> temps, même si le bien être mental est au cœur de la définition de la santé proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dès 1946. Parmi les troubles mentaux, la dépression est une maladie complexe et multifactorielle impactant considérablement la vie quotidienne et qui affecterait davantage les personnes âgées. Plusieurs mécanismes seraient impliqués dans son processus et nombreux sont en lien avec l'axe intestin-cerveau, suggérant le rôle de l'alimentation dans la dépression. La psychothérapie et les traitements antidépresseurs sont généralement combinés dans le traitement de la dépression, mais les antidépresseurs ne sont pas toujours efficaces et sont responsables de nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses, potentiellement plus fréquents chez les personnes âgées souvent polymédiquées. Plusieurs facteurs de risque et facteurs protecteurs de dépression ont déjà été identifiés, avec des preuves considérables en faveur d'un bénéfice de la pratique d'une activité physique régulière, et des preuves un peu moins nombreuses concernant une alimentation « saine », notamment dans des populations âgées.

L'alimentation représente une exposition modifiable sur laquelle il est possible d'agir, et représente ainsi un potentiel levier d'action face à la dépression. Les expositions nutritionnelles peuvent être étudiées à travers des régimes mesurés *a priori* définis à partir de la littérature, tel que le régime méditerranéen qui a montré de nombreux bénéfices sur la santé globale en population générale, et plus spécifiquement sur des maladies chroniques au cours du vieillissement. Cependant, les études chez les personnes âgées sont plus rares et les résultats encore non concluants. Une seule étude longitudinale a été menée auprès de personnes âgées vivant près du bassin méditerranéen, potentiellement plus disposées à suivre une alimentation traditionnelle de type méditerranéen, et concluait en faveur d'un bénéfice de ce régime sur le risque de développer une dépression au bout de 3 ans.

L'alimentation dans son ensemble peut également être explorée à travers des profils *a posteriori*, c'est-à-dire définis à partir des consommations réelles des populations d'étude. Cette méthode est d'autant plus intéressante dans l'étude de multiples aliments ou nutriments corrélés qui sont apportés ensemble dans l'alimentation, occasionnant de potentiels effets synergiques ou antagonistes. De nombreuses études ont mis en évidence les effets protecteurs de profils caractérisés par des aliments/boissons « sains », tels que les fruits, légumes, poisson, noix, thé et café, sur le risque de dépression en population générale, et plus rarement en population âgée. Les consommations isolées de ces aliments ont par ailleurs aussi été indépendamment associées à des risques réduits de dépression en population générale, et à de plus rares occasions chez des personnes âgées.

Par ailleurs, ces aliments sont des sources de nutriments aux propriétés anti-inflammatoires et/ou antioxydantes : des acides gras polyinsaturés (+/- oméga-3), des vitamines (A, B, C, D, E), des minéraux



et oligo-éléments (magnésium, sélénium et zinc) et des phytonutriments (polyphénols et caroténoïdes). L'étude de profils d'apport en nutriments semble pertinente en relation avec la dépression, cependant, aucune étude longitudinale n'a été identifiée dans la littérature chez des personnes âgées. Ces nutriments ont déjà été en partie explorés individuellement en relation avec le risque de dépression et le constat est le même que pour les aliments « sains » : les études observaient généralement des effets bénéfiques de l'apports en certains de ces nutriments sur le risque de dépression en population générale, mais les études longitudinales manquaient chez les personnes âgées. Plus précisément concernant cette population : les preuves en faveur de l'apport en acides gras polyinsaturés oméga-3 et sur la vitamine D circulante étaient relativement nombreuses ; peu d'études longitudinales avaient été menées sur les vitamines A, C et E ; quelques études sur les vitamines B s'intéressaient spécifiquement aux vitamines B6, B9 et B12 et ne rapportaient pas de résultats concordants ; et le zinc était le seul minéral exploré dont l'apport était associé à un risque réduit de dépression dans 2 études longitudinales. Concernant les polyphénols, parmi 2 études longitudinales en population âgée, une seule avait observé des bénéfices de certaines familles de polyphénols dans une population exclusivement féminine, et aucune ne les avait explorés à travers des profils, alors que les polyphénols sont co-ingérés, même dans la consommation d'un seul aliment. Finalement, pour les caroténoïdes, parmi 2 études longitudinales, une observait des bénéfices de plus hauts taux de caroténoïdes plasmatiques sur le risque de dépression au bout de 6 ans, et la dernière concluait en faveur d'un bénéfice de plus hauts taux de zéaxanthine et lutéine plasmatiques combinées sur le risque de dépression au bout de 5 ans au sein d'un petit effectif masculin.

Devant l'intérêt d'explorer l'alimentation en relation avec le risque de dépression et pour répondre aux limites de la littérature existantes, l'objectif global de ces travaux était d'identifier les déterminants alimentaires et nutritionnels de symptomatologie dépressive (SD) chez les personnes âgées en se basant sur les données de la cohorte populationnelle des 3-Cités composée de personnes âgées de 65 ans et plus suivies jusqu'à 18 ans. Pour y répondre, ces travaux s'articuleront en 2 parties : l'étude des associations entre profils alimentaires et nutritionnels, *a priori* et *a posteriori*, et risque de SD chez les personnes âgées, à travers l'adhérence au régime méditerranéen, des profils nutritionnels et des profils d'apport en polyphénols ; et l'étude des associations entre des biomarqueurs nutritionnels plasmatiques et le risque de SD chez les personnes âgées, à travers les concentrations plasmatiques en caroténoïdes et la concentration plasmatique en vitamine D.

# I. Introduction et objectifs

## 1.1. Contexte

### 1.1.1. Vieillessement de la population

L'espérance de vie à la naissance atteignait 85,3 ans pour une femme et 79,2 ans pour un homme en France en 2020, alors qu'elle atteignait tout juste 25 ans au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle (1). Cette évolution a été possible grâce au développement de nouvelles technologies et à l'accroissement des connaissances scientifiques et médicales, qui étaient nécessaires pour faire face aux maladies transmissibles, les problèmes de santé majeurs de cette époque (2). Plusieurs grandes découvertes du XIX<sup>ème</sup> siècle ont permis de réduire la prévalence de ces maladies, avec par exemple, le développement de la vaccination sur le plan thérapeutique (3), la systématisation de l'hygiène des mains avant les soins sur le plan des pratiques (4), ou encore, l'instauration de l'évacuation des eaux usées faisant suite aux nombreuses épidémies de choléra dans le domaine de l'hygiène publique (5). Cette période représente ainsi un tournant considérable en matière de santé publique, marquée par une amélioration de nos conditions de vie et de notre état de santé.

En conséquences de ces progrès, auxquels s'est ajouté le baby-boom d'après-guerre au milieu du siècle suivant, nos sociétés ont profité d'un important vieillissement de la population, qui a été accompagné d'une croissance des maladies dites « chroniques » chez les personnes les plus âgées (6,7). Une maladie « chronique » peut se définir comme un problème de santé qui évolue progressivement et sur le long terme, en opposition à une maladie « aigüe » pour laquelle la réponse de l'organisme est quasi-immédiate et qui, généralement, ne perdure pas dans le temps (7). La recherche pour répondre aux maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives, s'est donc largement développée, autant sur le plan curatif que préventif (6). Cependant, les troubles mentaux n'ont pas suscité autant d'intérêt que ces maladies chroniques malgré leur évolution croissante : sans définitions consensuelles, ils ont été pendant longtemps incompris et considérés comme une « inadaptation » à la société (8). Par ailleurs, l'OMS a défini la santé dans sa constitution de 1946 comme un « état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité », et reconnaît donc la composante mentale comme essentielle à la santé (9). En la désignant comme l'un des piliers fondamentaux de la santé, l'OMS lui accorde une certaine considération, permettant un développement progressif et dynamique des structures, de la prise en charge et de la recherche en santé mentale (8).

### 1.1.2. Les troubles mentaux

Aujourd'hui, l'accès aux soins en santé mentale est encore limité dans toutes les régions du monde et il existe un décalage important entre le nombre d'individus atteints d'un trouble mental et ceux consultant un spécialiste ou suivant un traitement adapté (10). Tous ces points ont été soulignés par l'OMS dans son « Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030 » (11), et plus récemment en soulignant l'urgence d'agir, avec sa proposition d'« Initiative spéciale pour la santé mentale (2019-2023) : la

couverture universelle pour la santé mentale » (12). En effet, la pandémie récente de la COVID-19 et les mesures instaurées pour y répondre (confinements, couvre-feux, distanciation sociale...) ont directement impacté l'état psychique des populations (13,14), tout en mettant en exergue les problèmes déjà existants d'organisation et de structuration des services de santé mentale, particulièrement en France (14,15). Un réel engagement dans l'amélioration de la prise en charge des soins en santé mentale, mais également dans les images véhiculées des troubles mentaux se fait aujourd'hui ressentir à travers ces initiatives.

Les troubles mentaux représentent la principale cause d'invalidité parmi les problèmes de santé chroniques et ils étaient estimés comme responsables de 125,3 millions d'années de vie en incapacité (*disability-adjusted life-years* (DALYs))<sup>1</sup> en 2019 (16,17). Depuis le milieu du siècle dernier, la prévalence de l'ensemble des troubles mentaux ne cesse d'augmenter : selon l'étude Global Burden of Diseases (GBD), 654 millions de personnes étaient affectés par un trouble mental dans le monde en 1990 contre près d'un milliard en 2019 (970 millions), ce qui s'est potentiellement accru depuis la pandémie (16,18).

Ces maladies représentent également un fardeau considérable pour la société en termes de mortalité : 800 000 décès par suicide sont estimés chaque année (19), parmi lesquels 90 à 98 % concernaient des personnes atteintes de troubles mentaux (20,21), et plus particulièrement d'une dépression (22).

Les troubles mentaux représentent aussi un fardeau économique, avec des dépenses directes, c'est-à-dire liées à la prise en charge des personnes (coûts des soins, accueil dans des structures adaptés ou hospitalisations, traitements médicamenteux...), et des dépenses indirectes, liées à la productivité (répercussions sur la population active et le marché du travail) , puisqu'un trouble mental serait responsable d'1 à 5 années de vie en incapacité (16). De plus, Funk *et al.* proposent une dimension supplémentaire de cette charge économique qui intégrerait l'aspect psychosocial (**Tableau 1**) (10).

Tableau 1 : Charge économique des troubles mentaux, tiré de Funk *et al.* 2014 (10)

	Coût des soins	Coût de productivité	Autres coûts
<b>Malades</b>	Honoraires/paiement des traitements et services	Incapacité, perte de revenu	Angoisse/souffrance, effets secondaires des traitements ; suicide
<b>Famille et amis</b>	Soins non professionnels	Congés de maladie	Angoisse, solitude, stigmatisation
<b>Employeurs</b>	Contributions au traitement et aux soins	Diminution de la productivité	-
<b>Société</b>	Prestation de soins de santé mentale et de soins médicaux (taxation/assurance)	Diminution de la productivité	Perte de vies, maladies non traitées (besoins non satisfaits), exclusion sociale

<sup>1</sup> DALYs : Disability-adjusted life-years, paramètre utilisé pour estimer l'écart entre l'état de santé fonctionnel réel d'une population et un état de santé idéal

Par ailleurs, plusieurs pays et régions ont déjà estimé ces dépenses économiques, comme en France, où le coût total des troubles mentaux était estimé à près de 20 milliards d'euros en 2007 (13,4 milliards d'euros de coûts directs et 6,3 milliards d'euros de coûts indirects) (23). À plus large échelle, la dépense économique globale des troubles mentaux était estimée autour de 798 milliards d'euros pour l'Union Européenne en 2010 (24). Ailleurs, comme aux États-Unis, ce sont 2,5 trillions de \$ qui ont été dépensés en lien avec les troubles mentaux la même année (24), et un peu plus récemment en Chine (2013), elle était estimée à 36 milliards de \$, représentant 40,5 % des dépenses totales de santé (25). Ces dépenses annuelles sont considérables mais difficilement comparables d'une région à l'autre à la vue des différences de population, de monnaie, de système de santé et de période d'étude.

Plus particulièrement parmi les troubles mentaux, les troubles dépressifs et anxieux sont les plus courants : ils affectaient respectivement 279 et 301,4 millions de personnes à travers le monde en 2019 (16) et des hausses considérables de +26 % et +28 % ont été enregistrées respectivement, à la suite de la première année de COVID en 2020 (11). Les troubles dépressifs étaient par ailleurs responsables de 49,4 millions de DALYs en 2020, représentant la plus grande proportion d'année de vie en incapacité (37,3 %) parmi l'ensemble des troubles mentaux (16,26). Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes concentrés sur les troubles dépressifs, plus communément regroupés sous le terme de « dépression ».

## 1.2. La Dépression

### 1.2.1. Définition de la dépression

La dépression est une maladie complexe qui se caractérise par une combinaison de symptômes impactant l'humeur et persistants dans le temps. La 5<sup>ème</sup> et dernière édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*), utilise le termes d'« épisode dépressif caractérisé » (EDC) ou « major depressive disorder » (MDD) en anglais (« trouble dépressif majeur »), pour qualifier ce.s problème.s de santé. Au sein du DSM-V, l'EDC est précisément défini comme une combinaison de 5 symptômes ou plus, ressentie presque quotidiennement sur une durée de deux semaines consécutives minimum, dont au moins 1) un sentiment de tristesse intense ou, 2) une diminution d'intérêt et de plaisir marquée (ou anhédonie) (définition de l'EDC selon le DSM-V présentée en **Annexe I**). De plus, au moins quatre symptômes parmi les suivants doivent se manifester quasi quotidiennement :

- i) des troubles de l'appétit ou pertes/gains de poids significatifs sans suivre de régime ;
- ii) des troubles du sommeil ;
- iii) une agitation ou un ralentissement psychomoteur ;
- iv) une fatigue intense ;
- v) un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité importante inappropriée ;
- vi) une diminution de l'attention, de la concentration ou de la prise de décision ;
- vii) des idées suicidaires.

Ces symptômes susceptibles de survenir au cours de l'EDC ne doivent pas être attribuables à un autre problème de santé, ni au potentiel effet d'une substance ou d'un traitement médicamenteux. Dans le cadre de l'EDC, l'ensemble de ces symptômes entraîne de lourdes conséquences sur la vie quotidienne avec une dégradation de l'environnement social, professionnel et/ou dans tout autre domaine (27,28).

La 11<sup>ème</sup> édition révisée de la classification internationale des maladies (CIM-11, version de janvier 2024) propose une définition de l'ensemble des troubles dépressifs avec une combinaison similaire des symptômes principaux de l'EDC selon le DSM-V, sans détail sur les symptômes secondaires ou sur la durée de ces symptômes : « Troubles dépressifs caractérisés par une humeur dépressive (par exemple, triste, irritable, vide) ou une perte de plaisir accompagnée d'autres symptômes cognitifs, comportementaux ou neurovégétatifs qui affectent de manière significative la capacité de fonctionnement du sujet (...) ». Cette classification distingue cependant l'épisode dépressif unique du trouble dépressif récurrent (29).

Le DSM-V et la CIM-11 sont les deux outils de référence dans la définition de l'EDC.

## 1.2.2. Classification et outils de mesure

### 1.2.2.1. Classification selon le DSM-V

Plusieurs classifications existent et celle du DSM-V se base à la fois sur la récurrence de l'EDC, sa sévérité, l'état de rémission et la présence des symptômes spécifiques. En plus d'une distinction de l'intensité de l'EDC (faible, modéré ou sévère) en fonction du nombre de symptômes et de l'impact sur la vie quotidienne, le DSM-V distingue 3 types de troubles dépressifs :

- Trouble dépressif majeur qui correspond à l'EDC « classique » (ou trouble dépressif unipolaire), qui se caractérise par une absence d'explication conséquente à un autre trouble psychotique, épisode maniaque ou hypomaniaque ;
- Trouble dépressif persistant, qui se caractérise par une continuité des symptômes dépressifs (sans rémission) sur au moins 2 ans ;
- Autre trouble dépressif spécifié ou non, tel que le trouble dysphorique prémenstruel (qui comme son nom l'indique, est caractérisé par des symptômes liés au cycle menstruel) ou encore le trouble du deuil prolongé (qui est spécifique à la perte d'un être cher).

### 1.2.2.2. Classification selon la CIM-11

La CIM-11 propose également une classification des épisodes dépressifs en fonction du degré d'intensité et de leur impact sur la vie quotidienne conduisant à 19 sous catégories (épisode dépressif léger ; épisode dépressif unique, modéré, sans symptômes psychotiques ; épisode dépressif en un seul épisode, grave, avec symptômes psychotiques, etc.) (29).

Les conséquences directes de la dépression sont représentées par l'ensemble des symptômes la caractérisant, impactant considérablement tous les aspects de la vie quotidienne et pouvant conduire dans le pire des cas au suicide (27,28). Le diagnostic de la dépression repose sur une anamnèse et donc sur la recherche de l'ensemble des critères cités ci-dessus. Des troubles somatiques coexistant tels qu'une addiction ou des troubles anxieux peuvent être associés à une dépression et augmentent généralement sa sévérité et son impact sur le quotidien (28).

### 1.2.2.3. Classification selon la Haute Autorité de Santé

L'EDC est également catégorisé selon son intensité, spécifiquement à partir de l'importance du retentissement sur la vie quotidienne, comme la Haute Autorité de Santé (HAS) l'a proposé en se basant sur les deux classifications précédentes (DSM-V et CIM-11) :

- un EDC peut être considéré comme léger lorsque la vie quotidienne n'est que légèrement impactée et que les activités habituelles peuvent se poursuivre avec un effort supplémentaire ;
- un EDC peut être considéré comme modéré lorsque la vie quotidienne est modérément impactée ;

- un EDC peut être caractérisé de sévère lorsque toutes les activités (professionnelles, sociales et relationnelles) sont considérablement impactées (28).

Le **tableau 2** présente ci-dessous les classifications de l'EDC proposées par la CIM-10 (ancienne édition de la CIM-11) et par le DSM-V, avec le retentissement sur la personne selon la HAS.

Tableau 2 : Classification de l'EDC selon la CIM-10, le DSM-V et son retentissement sur la vie quotidienne selon la HAS, 2017, tiré des recommandations de bonne pratique de la HAS (28)

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
<b>Léger</b>	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes)  Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
<b>Modéré</b>	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
<b>Sévère</b>	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

#### 1.2.2.4. Outils de mesure

De nombreux outils standardisés mesurant les symptômes dépressifs existent et peuvent aider le clinicien à identifier et à mesurer la sévérité de la dépression : l'échelle Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), le Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), le Beck Depression Inventory-I et II (BDI-I et -II), la Montgomery and Asberg Depression rating Scale (MADRS) ou encore la Geriatric Depression Scale (GDS), spécifiquement adaptée aux personnes âgées (30–33). Toutes ces échelles sont généralement composées de différents items, questionnant sur la fréquence de survenue de symptômes dépressifs, qui cumulés, estiment des scores de symptômes dépressifs. Pour chaque échelle, des seuils ont été déterminés pour distinguer au mieux les individus atteints de dépression des individus sains, ou l'intensité de la dépression (28,34).

Les différences entre les outils utilisés et entre les seuils d'un même outil rendent difficiles les comparabilités entre certaines études, mais sans outil de diagnostic universel, ces échelles sont nécessaires dans l'étude de la dépression autant dans le domaine de la recherche, que pour guider les

professionnels de santé. Le **tableau 3** illustre ci-dessous certaines des différences existantes entre les échelles de symptômes dépressifs, avec comme exemple la CES-D-20, la BDI-II et le PHQ-9.

*Tableau 3 : Caractéristiques de trois échelles utilisées dans l'étude de la dépression*

	CES-D-20	BDI-II	PHQ-9
Date de création	1977	1996	1999
Type d'évaluation	Auto/Hétéro	Auto	Auto/Hétéro
Temps	10 min	5-10 min	2-5 min
Nombres d'items	20	21	9
Score minimum-maximum	0-60	0-63	0-27
Principal seuil recommandé pour identifier une dépression*	≥16	≥16	≥10

*\*Les seuils proposés ne sont pas exhaustifs*

### 1.2.3. Spécificités de la dépression

#### 1.2.3.1. Trajectoires individuelles

Aujourd'hui il n'existe pas d'outil diagnostique clinique qui identifie donc clairement la maladie et les professionnels de santé se basent sur le vécu et le ressenti de la personne. De plus, la dépression est spécifique à chaque individu : le nombre et la variété des symptômes dépressifs peuvent différer d'un individu à l'autre et impacter le quotidien à différents degrés, nuancant sa sévérité. Certains individus peuvent être atteints d'un unique épisode de dépression, en guérir et ne plus rencontrer ce problème au cours de leur vie ; d'autres peuvent subir une dépression persistante sans guérison tout au long de leur vie ; et enfin, certains peuvent expérimenter des épisodes récurrents avec rechutes. Les périodes de dépression ne sont pas forcément identiques d'un individu à l'autre, comme chez un même individu qui subit des épisodes récurrents (35).

#### 1.2.3.2. La dépression de la personne âgée

La dépression de la personne âgée n'est également pas vécue de la même manière au cours de la vie et des caractéristiques à cette population âgée existent. En effet, dans cette population il est plus difficile de diagnostiquer la dépression, les symptômes de la dépression étant parfois apparentés à des troubles somatiques, à des conséquences d'autres maladies, ou même faisant partie intégrante du vieillissement. Des signes et symptômes ou des plaintes somatiques, peuvent aussi se confondre avec d'autres troubles neurodégénératifs, telle qu'une démence (maladie d'Alzheimer ou de Parkinson par exemple), pour lesquels un ralentissement psychomoteur et une baisse de la concentration peuvent être constatés. Dans ces cas-là, la dépression est plus difficile à diagnostiquer encore (28). De nombreuses études soulignent par ailleurs une forte association entre la démence et la dépression chez les personnes âgées, certaines suggérant même que la dépression serait un signe prodromique de démence (36,37). Les modifications de personnalité doivent alors alerter l'entourage (les proches, et le médecin traitant), qui joue un rôle majeur dans l'identification de la dépression dans cette population (38).



### 1.2.3.3. Suicide

Les idées et pensées suicidaires sont des signes et symptômes caractéristiques de la dépression. Il faut les distinguer du suicide qui correspond au passage à l'acte, mais ne doivent pas être négligées si elles sont présentes. Le suicide est la plus lourde conséquence de la dépression. Par ailleurs, les personnes âgées passeraient plus fréquemment à l'acte : le taux de suicide était estimé à 9,8 pour 100 000 personnes en population générale en 2019 et il atteignait 24,5 pour 100 000 chez les personnes de 70 ans et plus (39). Il a par ailleurs été estimé que dans 60 à 90 % des cas de suicide, un épisode dépressif majeur était retrouvé (40). La dépression et le suicide ont un grand nombre de facteurs de risque en commun au sein de la population âgée, expliquant qu'ils soient étroitement liés (institutionnalisation, perte du conjoint, maladies, perte d'autonomie...) (40).

## 1.2.4. Épidémiologie

### 1.2.4.1. Prévalence et évolution mondiale

Les troubles dépressifs affectaient environ 280 millions de personnes à travers le monde en 2019, ce qui équivaut à une prévalence globale de 3,8 %. De plus, ils étaient estimés comme responsables de 49,4 millions de DALYs en 2019, les plaçant à la 13<sup>ème</sup> place parmi les causes de DALYs au niveau mondial, derrière d'autres maladies non transmissibles comme les accidents vasculaires cérébraux (3<sup>ème</sup> place), la bronchopneumopathie chronique obstructive (6<sup>ème</sup> place), ou encore le diabète (8<sup>ème</sup> place) (16,41). Ces données étant globales, c'est-à-dire, tous âges, sexes et régions confondus, elles sont donc à prendre avec précaution. De plus, ces chiffres ont été estimés avant la pandémie de COVID-19, qui a eu un impact considérable sur la santé mentale des populations. En effet, l'apparition de cette maladie initialement inconnue et à forte létalité a suscité de la peur, des angoisses et un deuil pour certains individus concernés par la perte d'un proche. Cumulée aux mesures sanitaires mises en place pour y répondre (confinements et couvre-feux par exemple), cette maladie a entraîné une diminution des activités et des interactions sociales, provoquant isolement et sentiment de solitude, fragilisant la santé mentale des populations (13,42–44). Par ailleurs, une augmentation de 27,6 % (Intervalle de confiance (IC) à 95 %=[25,1 ; 30,3]) du nombre de cas prévalent d'EDC a été estimée pendant la pandémie de COVID-19 d'après une revue systématique se basant sur 46 études provenant de différentes régions du monde (18). Les répercussions de la COVID-19 se sont atténuées depuis, mais la santé mentale des populations n'est pas pour autant revenue à son état d'avant pandémie. Cette crise a profondément marqué les esprits et les études n'ont aujourd'hui pas suffisamment de recul pour estimer la santé mentale d'après pandémie. Certaines rapportent une santé mentale toujours instable, comme le signale une étude allemande estimant une prévalence des troubles dépressifs de 19,8 % chez les adultes en 2023 contre de 17,2 % en 2022 et 11 % en 2019 (45). Malgré l'actualité de ces estimations, il est donc important de considérer la période avant et après pandémie, notamment lors de comparaison de prévalence et d'incidence.

De plus, l'augmentation constatée de la prévalence de la dépression ne date pas de la pandémie de la COVID-19 : en 1990, l'étude GBD estimait déjà la prévalence mondiale des troubles dépressifs à 170,8

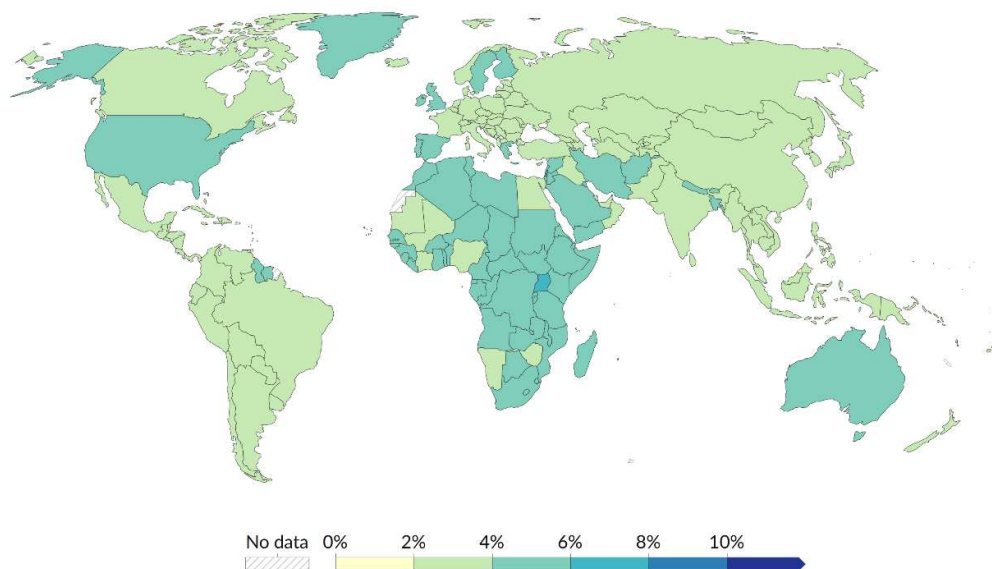
millions de cas (IC à 95 %=[152,7 ; 190,4]) contre, pour rappel, près de 280 millions de cas en 2019 (279,6 millions, IC à 95 %=[251,6 ; 310,3]), correspondant à une augmentation de 63,7 % en 30 ans (16).

#### 1.2.4.2. Différences selon les régions

D'après l'étude GBD portant sur 204 pays et territoires, la prévalence de l'EDC était plus élevée en Afrique sub-saharienne, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Australie, en Amérique latine et en Amérique du Nord en 2019. **La figure 1** ci-dessous illustre ces différences de prévalence des troubles dépressifs standardisées sur l'âge à travers le monde (16,46).

### Depressive disorders prevalence, 2019

Estimated share of people who have depressive disorders, whether or not they are diagnosed, based on representative surveys, medical data and statistical modelling.



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

[OurWorldinData.org/mental-health](https://OurWorldinData.org/mental-health) | CC BY

Note: To allow for comparisons between countries and over time, this metric is age-standardized.

Figure 1 : Prévalence des troubles dépressifs par pays, GBD, 2019.

Il est intéressant de noter que les deux pays ayant des prévalences des troubles dépressifs supérieures à 6 %, l'Ouganda (6,6 %) et la Palestine (6,2 %), sont concernés par des contextes géographiques, socio-économiques, sanitaires et socio-politiques difficiles, pouvant expliquer une santé mentale précaire (47–49).

Une autre étude s'intéressant plus particulièrement à la région de l'Europe, l'étude European Health Interview Survey, menée entre 2013 et 2015 sur 27 pays, avait quant à elle rapporté une prévalence globale de troubles dépressifs de 6,4 % (IC à 95 %=[6,2 ; 6,5]) qui variait entre les pays de 2,6 % au minimum en Slovaquie, à 10,3 % au maximum en Islande (50). Ici aussi, les différences culturelles, socio-économiques, sociopolitiques et/ou géographiques des pays peuvent participer aux variations observées entre les pays (49). Les divergences de systèmes de santé peuvent également y contribuer : des systèmes de santé plus développés avec des infrastructures adaptées et des professionnels qualifiés

sont potentiellement plus susceptibles d'identifier les troubles mentaux (49). La perception de la maladie peut aussi influencer l'évaluation des troubles dépressifs et expliquer ces différences, et dans de nombreux pays, les troubles mentaux sont encore stigmatisés, freinant les consultations des individus qui en sont dans le besoin (51).

#### *1.2.4.3. Prévalence en France*

Dans le cadre du Baromètre de Santé Publique France, qui est une enquête nationale représentative de la population française, la prévalence de l'EDC a pu être estimée en 2021 auprès de la population adulte âgée de 18 à 85 ans en France métropolitaine. Elle était mesurée au cours des 12 derniers mois à partir du Composite International Diagnostic Interview (CIDI-SF), un questionnaire développé par l'OMS sur la base de la CIM-10. La prévalence globale était de 12,5 % (IC à 95 % = [12,1 ; 13,1]), avec une prévalence plus élevée chez les femmes (15,6 % vs 9,3 % chez les hommes) et chez les jeunes adultes (20,8 % chez les 18-24 ans vs <15,6 % dans les autres classes d'âges). Une augmentation globale de la prévalence de l'EDC a été constatée depuis 2005, et particulièrement marquée depuis 2017 (+36 % entre 2017-2021), expliquée partiellement par la pandémie et par les mesures d'isolement, qui semblaient davantage impacter les jeunes adultes. Il n'y avait pas de grandes différences observées entre les régions, excepté en Île de France où la population présentait une plus forte prévalence d'EDC par rapport aux régions Centre-Val de Loire, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne et Pays de la Loire. Des inégalités persistantes ont également été observées en fonction du diplôme, de la situation professionnelle et en fonction de la situation financière déclarée, avec des prévalences plus importantes et des augmentations plus marquées chez les individus à plus faible niveau d'éducation, sans profession et à plus faible revenus (52). Cette étude nationale met en lumière la problématique particulière de la dépression en France après une situation de crise sanitaire. Cependant, le cas des personnes âgées, pour qui cette maladie est potentiellement sous-diagnostiquée, n'a pas été approfondi (28,53).

#### *1.2.4.4. Une prévalence plus importante chez les femmes*

La prévalence des troubles dépressifs est globalement plus élevée chez les femmes : elles auraient presque deux fois plus de risque de développer une dépression au cours de leur vie par rapport aux hommes (16,54). Ainsi, l'étude GBD estimait la prévalence des troubles dépressifs à 4,5 % chez les femmes contre 3,0 % chez les hommes en 2019 tous âges confondus (41). Cette différence relativement stable depuis plusieurs décennies s'observe dans presque toutes les régions du monde dès l'adolescence, avec une différence plus marquée dans les pays à plus haut niveau socio-économique (55). L'étude European Health Interview Survey portant sur 27 pays d'Europe avait elle aussi relevé des différences de genre dans presque tous les pays, plus accentuées en Islande et au Portugal, et absentes en Finlande et Croatie (50).

Les écarts observés s'expliqueraient par de nombreux facteurs d'ordre individuel biologique (génétiques ou hormonaux), psychologique (personnalité ou antécédent de troubles mentaux), et à plus large échelle,

d'ordre environnemental (exposition au stress) et sociétal (inégalités hommes/femmes au sein de la société) (54–56).

#### 1.2.4.5. Différences selon l'âge

Des différences existent aussi en fonction de l'âge : une plus forte prévalence était constatée chez les jeunes adultes juste après le début de la pandémie COVID-19 (notamment en France (52)), tout comme chez les personnes âgées au niveau mondial, population qui nous intéresse tout particulièrement. En effet, en 2019, la prévalence des troubles dépressifs était estimée entre 3,6 % et 3,8 % tous âges confondus, alors qu'elle atteignait jusqu'à 6 % chez les personnes âgées de 60 à 64 ans (41,46) (**Figure 2**).

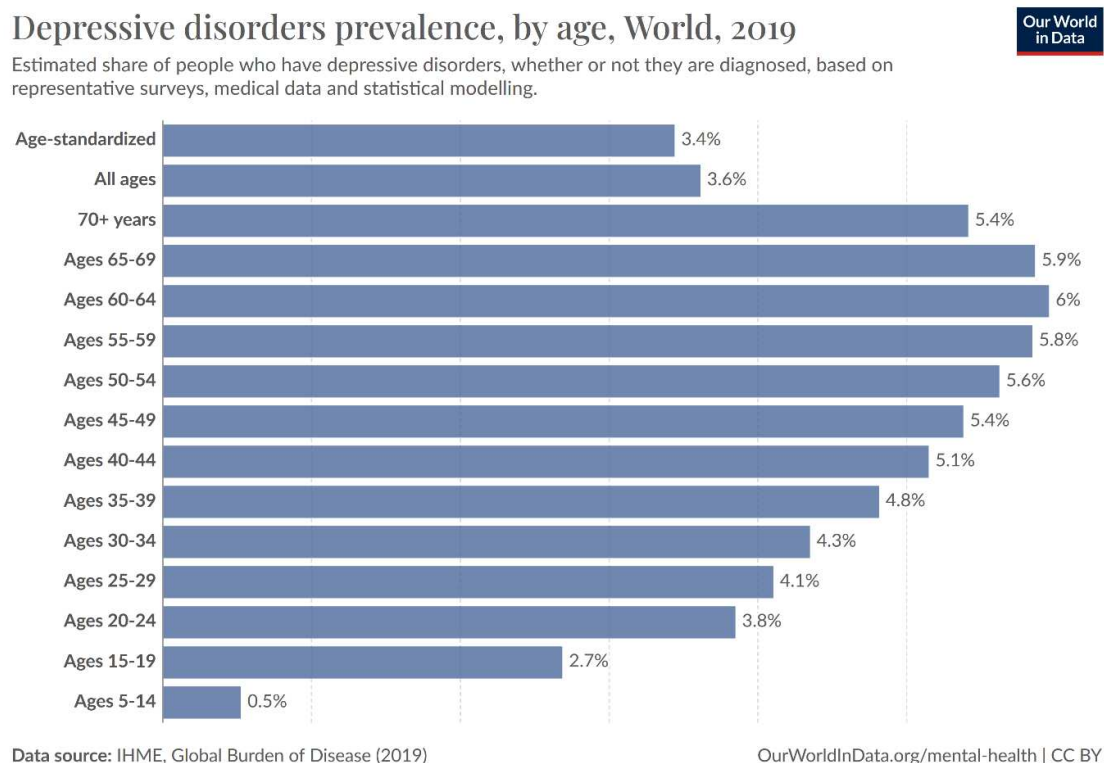


Figure 2 : Prévalence mondiale des troubles dépressifs par âge, GBD, 2019.

Ces chiffres sont à prendre avec prudence, particulièrement chez les personnes âgées, pour qui les troubles dépressifs sont difficiles à identifier : les outils existants pour mesurer l'EDC dans les études ne sont pas toujours adaptés à une population âgée et comme déjà précisé, les plaintes somatiques sont parfois attribuées à d'autres problèmes de santé dans cette population potentiellement polyopathologique (53). De ce fait, des méta-analyses récentes ont rapporté des prévalences bien plus élevées : en 2022, Hu *et al.* a estimé une prévalence globale de la dépression chez les personnes âgées de 60 ans et plus à 28,4 % (IC à 95 %=[24,8 ; 32,0]) en se basant sur 48 études incluant 72 878 personnes (57) et Cai *et al.* a évalué l'année d'après (2023) une prévalence atteignant 35,1 % (IC à 95 %=[30,2 ; 40,4]) à partir de 55 études incluant 59 851 personnes âgées en moyenne entre 63 et 77 ans (58). Les outils utilisés pour mesurer la dépression, les populations, les périodes et le type des études

incluses expliquent les différences d'estimation entre ces deux méta-analyses, qui globalement retrouvent tout de même près d'un tiers de personnes âgées affectées par une dépression.

### 1.2.5. Physiopathologie de la dépression

Plusieurs mécanismes biologiques complexes seraient impliqués dans la physiopathologie de la dépression. Les plus connus concernent une altération de la neurotransmission, un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, une inflammation, le métabolisme kynurénine-tryptophane, un stress oxydatif et plus récemment, il a été évoqué qu'une dysbiose du microbiote intestinal pouvait également être un mécanisme sous-tendant les processus dépressifs.

#### 1.2.5.1. Neurotransmissions monoaminergiques

Parmi les hypothèses étiologiques proposées, la plus ancienne suggère une implication directe des 3 neurotransmetteurs monoaminergiques : la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine (59–61). Ces neurotransmetteurs sont plus précisément des molécules dérivées d'acides aminés transmises de neurones en neurones au travers des synapses. Ils transportent des messages au travers d'influx nerveux et participent ainsi à de nombreuses fonctions, dont celles impliquées dans la régulation des émotions et de la motivation. Ainsi, des troubles de la synthèse, de la libération, du transport et de la réabsorption de ces 3 neurotransmetteurs sont observés dans les cas de dépression (**Figure 3**) (60,62).

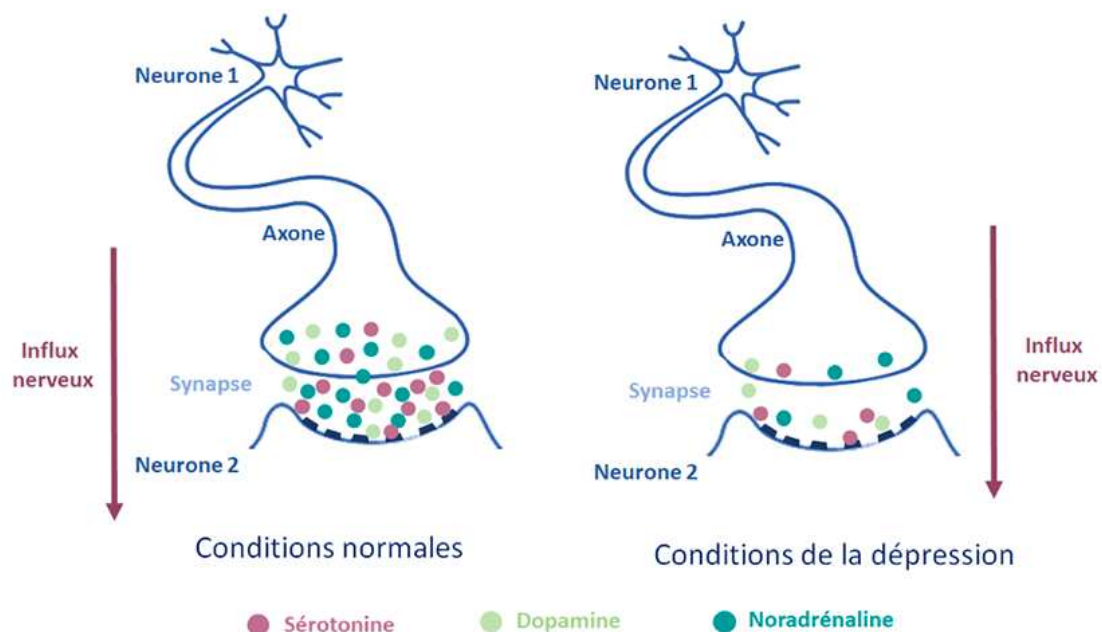


Figure 3 : Schéma des neurotransmissions de noradrénaline, sérotonine et dopamine en conditions normales et de dépression, proposé par l'Institut du Cerveau (62)

Ces trois neurotransmetteurs sont différemment impliqués dans la dépression. Tout d'abord, la noradrénaline, métabolisée à partir de la tyrosine, un acide aminé, participe à la régulation du stress, de l'humeur et de la cognition (60,63,64). La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), synthétisée par le tryptophane, un autre acide aminé essentiel, intervient principalement sur les fonctions psychiques et comportementales, en régulant notamment l'humeur, le sommeil et l'appétit (60,65). Enfin, la

dopamine, métabolisée à partir de la tyrosine (même précurseur que la noradrénaline), est impliquée dans les fonctions psychiques et comportementales, en agissant notamment sur la motivation, la concentration, le plaisir et le système de récompense (64,66).

Ainsi, des concentrations sanguines plus faibles de ces 3 neurotransmetteurs ont été mesurées chez les individus déprimés par rapport à des individus sains dans de nombreuses études, ainsi qu'au niveau du tissu cérébral en post-mortem dans d'autres travaux (26,59,60,65,67). Il est intéressant de noter que les traitements antidépresseurs de référence ont initialement pour cibles ces neurotransmetteurs, comme par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les antidépresseurs tricycliques (59,61). Cependant, la dépression est d'origine multifactorielle et ce défaut de neurotransmission n'explique pas à lui seul cette maladie.

#### 1.2.5.2. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)

Une seconde hypothèse largement étayée porte sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA)). Ce dernier est composé de l'hypothalamus, l'hypophyse et de la glande surrénale, reliant les systèmes nerveux central et endocrinien. L'axe HPA régule la production d'hormones dans l'organisme, dont la principale hormone glucocorticoïde aussi appelée hormone du stress, le cortisol. En effet, l'hormone corticolibérine (CRH) produite par l'hypothalamus active l'axe HPA en stimulant la synthèse et la libération (par l'hypophyse) d'une autre hormone appelée l'adrénocorticotrophine (ACTH), qui est à l'origine de la synthèse et de la sécrétion des glucocorticoïdes par la glande surrénale (**Figure 4**) (59,61,68–70).

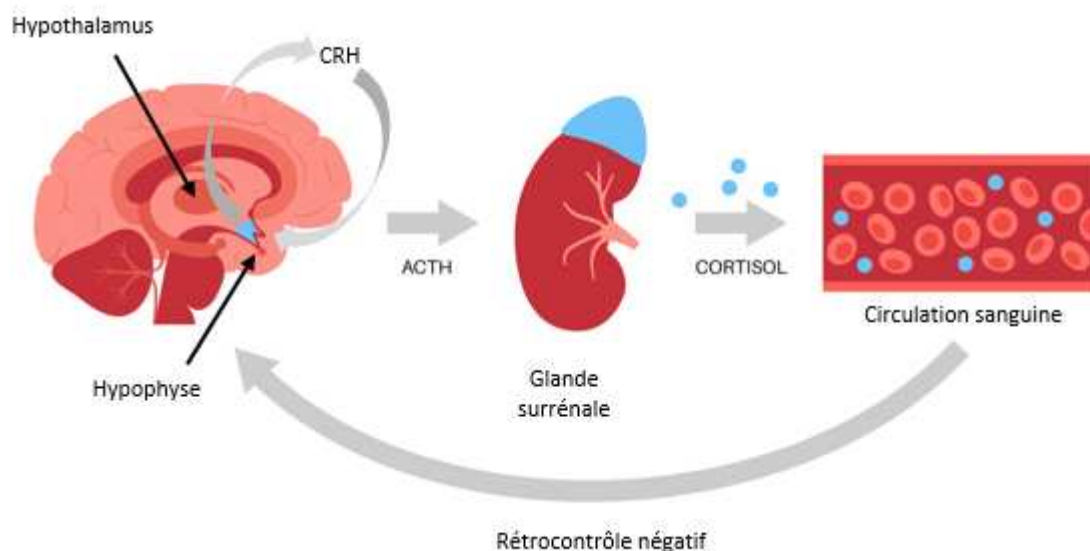


Figure 4 : Axe Hypothalamus-Hypophyso-Surrénalien et régulation du cortisol (70)

En condition normale, cette libération en cascade est rythmée selon le cycle circadien avec un pic de cortisol au lever du jour pour activer l'organisme et une diminution progressive tout au long de la journée, atteignant généralement son niveau le plus bas dans la soirée. Une libération de cortisol permet

également de répondre au stress en fournissant plus d'énergie à disposition des cellules, qui se normalisent une fois la situation stressante passée, grâce à un rétrocontrôle négatif activé par le cortisol lui-même. Dans le cas d'un stress chronique, un niveau élevé de cortisol peut persister dans l'organisme. Par ailleurs, le stress, une réaction de l'organisme à une agression, est connu pour son association avec le développement de symptômes dépressifs et des niveaux importants de cortisol plasmatiques ont été relevés dans des cas de dépression sévères, qui serait due à une forte libération de cortisol et à une inhibition de la rétroaction médiée par les récepteurs des glucocorticoïdes au niveau de l'axe HPA (59,61,68–70).

#### *1.2.5.3. Neurogénèse*

La neurogénèse est par définition l'ensemble des processus permettant à un neurone d'arriver à maturité, se déroulant au sein de l'hippocampe dans le cerveau. Par ailleurs, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) est un facteur de croissance nerveuse directement impliqué dans la neurogénèse. Le BDNF et l'hippocampe ont donc un rôle considérable dans de nombreuses fonctions cognitives, dont l'apprentissage, la mémoire et l'humeur. Plusieurs études ont déjà mis en lumière de plus faibles niveaux de BDNF plasmatiques chez des individus déprimés, des observations qui ont également été confirmées dans des modèles animaux, soulignant son potentiel rôle dans la dépression (71).

Les autres hypothèses physiopathologiques soutiennent plus ou moins directement le rôle de l'alimentation à travers l'inflammation, le métabolisme kynurénine-tryptophane, le stress oxydatif et le microbiote intestinal, en lien avec l'axe intestin-cerveau.

#### *1.2.5.4. Inflammation*

L'inflammation est une réaction défensive immédiate de l'organisme face à un agent pathogène, qui entraîne l'activation du système immunitaire se traduisant par la libération de nombreuses molécules, dont la protéine C-réactive (CRP) et les cytokines pro-inflammatoires, les plus connus étant l'interleukine (IL)-6, l'IL-1 $\beta$  et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). L'inflammation peut être aiguë, ou devenir chronique si cette réponse n'est pas efficace et que l'inflammation s'installe dans la durée (72). De nombreuses maladies chroniques, dont des maladies neurodégénératives et psychiatriques, ont été associées à de l'inflammation chronique : des niveaux de biomarqueurs pro-inflammatoires plus élevés ont été observés chez des patients déprimés, ainsi que dans le cerveau de victimes de suicides atteintes de dépression (73). Une méta-analyse a même défini l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et la CRP comme les biomarqueurs inflammatoires les plus fiables chez les patients atteints de dépression, mais ces marqueurs sont surtout spécifiques à une inflammation, qui peut être présente dans de nombreuses maladies (74).

#### *1.2.5.5. Métabolisme kynurénine-tryptophane*

Comme nous l'avons déjà brièvement cité, le tryptophane est un acide aminé essentiel apporté exclusivement par l'alimentation, et responsable de la synthèse de la sérotonine. Le tryptophane a

comme sources alimentaires principales le poulet, le thon, l'avoine, les cacahouètes, les bananes, le lait, le fromage et le chocolat. Par ailleurs, en situation d'inflammation, des cytokines pro-inflammatoires peuvent entraîner la synthèse de la kynurénine à partir du tryptophane, au détriment de la synthèse de la sérotonine. Le système sérotoninergique peut se retrouver impacté suite à un processus d'inflammation, soulignant l'implication du métabolisme de la kynurénine-tryptophane dans la dépression (60,71).

#### *1.2.5.6. Stress oxydatif*

Souvent associé à une inflammation chronique, le stress oxydatif est provoqué par un excès de radicaux libres qui se traduit par un déséquilibre de l'homéostasie au sein de l'organisme. En effet, l'oxydation et la réduction sont deux réactions biochimiques de bases nécessaires à l'équilibre du métabolisme cellulaire qui impliquent un échange d'électrons entre atomes : l'oxydation produit des radicaux libres qui sont généralement éliminés par le système antioxydant. Le stress oxydatif est donc une conséquence d'oxydation importante et/ou d'antioxydation (ou réduction) insuffisante. Par ailleurs, le cerveau a besoin de beaucoup d'oxygène pour fonctionner « correctement » mais n'a pas une grande capacité antioxydante et nécessite donc un apport extérieur de source antioxydante (par exemple par l'alimentation), suggérant le rôle du stress oxydatif dans les maladies neurologiques. De plus, de nombreuses études ont constaté des niveaux réduits d'antioxydants et des niveaux élevés de biomarqueurs d'oxydation chez des individus déprimés, ce qui a été confirmé par des essais précliniques dans des modèles animaux, suggérant un haut niveau de preuve concernant l'implication du stress oxydatif dans le processus de dépression (75,76).

#### *1.2.5.7. Microbiote intestinal*

Enfin, le microbiote intestinal qui correspond à l'ensemble des bactéries tapissant nos intestins, et sa diversité dépend de nombreux facteurs, dont le mode de vie et l'alimentation. Il se module depuis le développement intra-utérin et tout au long de la vie, et présente ainsi une grande variabilité d'un individu à l'autre. Au cœur de l'axe intestin-cerveau, ce dernier permet la transformation des nutriments assimilés puis leurs transports directement via la circulation sanguine, ou indirectement par la voie nerveuse via le nerf vague, en direction du cerveau. Il a par ailleurs été établi par de nombreuses études que le microbiote intestinal avait un lien direct dans la physiopathologie des maladies neuropsychiatriques et plus particulièrement dans la dépression via cet axe intestin-cerveau, soulignant encore une fois le lien entre l'alimentation et la dépression. Par exemple, une altération de l'équilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, a été observée chez les individus déprimés dans plusieurs études. In vivo, des comportements de type dépressif ont même été constatés chez des rongeurs après transplantation de microbiote fécal d'individus déprimés (61,77,78).

#### *1.2.5.8. Autres mécanismes*

Parmi les autres mécanismes jouant un potentiel rôle dans l'EDC, le facteur génétique ne doit pas non plus être négligé, autant sur le plan de l'hérédité (antécédent familial de dépression), que sur les changements épigénétiques pouvant survenir. Le mode de vie (dont l'alimentation) aurait un rôle dans



certaines modifications épigénétiques, impliquant des actions possibles à ce niveau (79). Les autres facteurs génétiques sont difficilement contrôlables et modifiables. Enfin, un dysfonctionnement mitochondrial est une autre hypothèse dans la physiopathologie de la dépression, qui a été mis en lumière plus récemment et que nous ne développerons pas dans le cadre de ce travail (71).

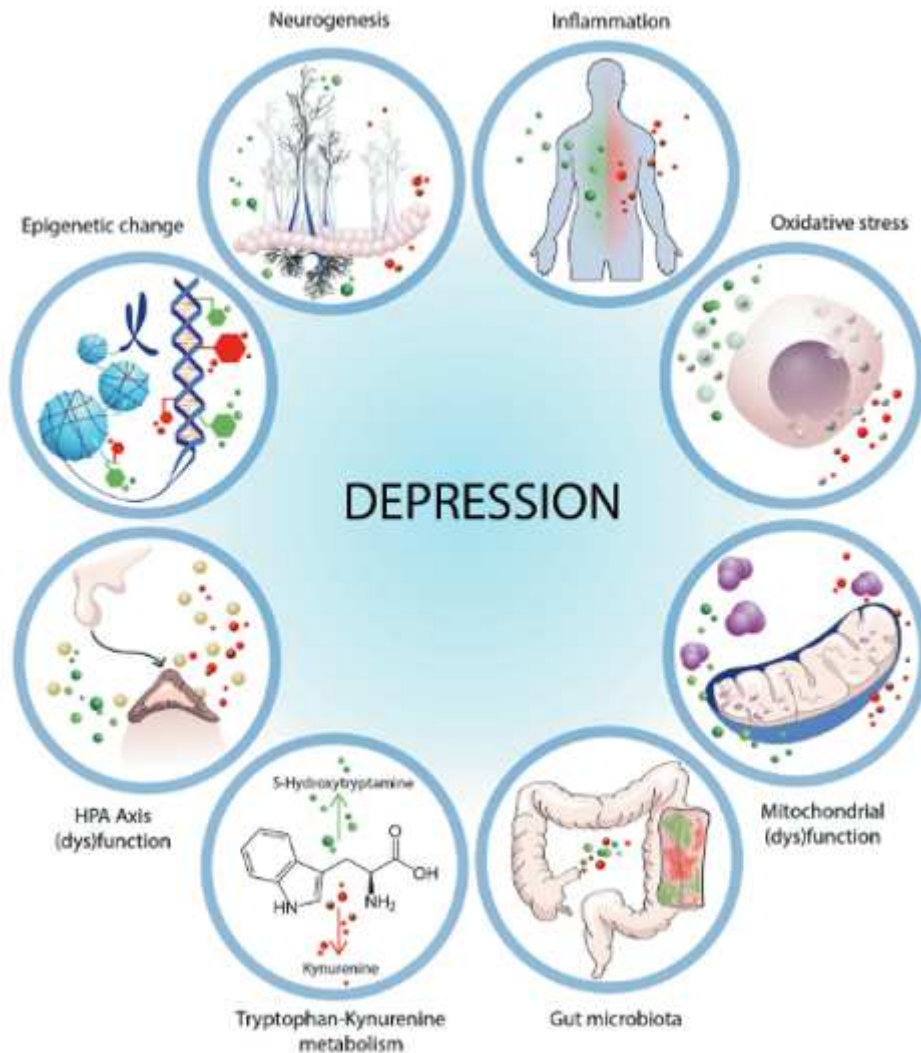


Figure 5 : Ensemble des principaux mécanismes impliqués dans le processus de dépression, adapté de Marx et al. 2020 (71)

La dépression est donc une maladie multifactorielle impliquant de nombreux mécanismes intervenant sur l'axe intestin-cerveau (**Figure 5**). Par ailleurs, la plupart de ces mécanismes interagissent entre eux : par exemple dans le cas d'une neuroinflammation, les cytokines inflammatoires peuvent limiter la disponibilité synaptique des monoamines, soulignant le potentiel lien inflammation-monoamines ; ou encore, dans une situation de stress, le microbiote intestinal pourrait moduler la réponse au stress et interférerait ainsi dans l'axe HPA (61,71,80). L'implication de l'ensemble de ces mécanismes dans la dépression complique ainsi sa prise en charge.

### 1.2.6. Prise en charge de la dépression

Lorsqu'un diagnostic de dépression est établi, plusieurs réponses thérapeutiques peuvent être proposées. Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à l'axe préventif, mais il est important d'aborder l'ensemble des thérapeutiques existantes.

La psychothérapie représente le traitement de première intention dans le cas de troubles dépressifs légers, et est généralement associée à un traitement médicamenteux dans des cas de troubles dépressifs modérés à sévères (28).

#### 1.2.6.1. Les psychothérapies

La thérapie s'intéresse aux aspects psychologiques de la dépression en se basant sur une écoute de la personne au cours d'entretiens, et est donc plus communément appelée psychothérapie. La psychothérapie de soutien est la thérapie de première intention qui peut être proposée par le médecin généraliste ou par un professionnel en santé mentale, c'est-à-dire un psychiatre (diplômé d'un doctorat de médecine spécialisé en psychiatrie), psychologue (diplômé d'état en psychologie) ou psychothérapeute (diplômé d'état en psychothérapie) (28,81).

Les autres psychothérapies sont dites structurées et peuvent être menées par ces mêmes professionnels en santé mentale (psychiatre, psychologue ou psychothérapeute). Il existe plusieurs types de psychothérapies structurées qui se distinguent par leur méthode, dont la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la thérapie psychanalytique qui sont parmi les plus pratiquées dans le cadre de l'EDC en France (28,81).

La TCC consiste à identifier et analyser les comportements, schémas de pensées et attitudes « négatifs » qui ont été mis en place tout au long de la vie, afin d'y répondre en appliquant des changements. Cette thérapie se base sur les théories de l'apprentissage, en proposant des techniques et méthodes pour modifier les comportements « inadaptés » (28,81).

La thérapie psychanalytique se focalise quant à elle sur la vie actuelle et passée, et sur les émotions. Cette thérapie s'intéresse tout particulièrement à l'enfance qui est considérée comme une période déterminante pour l'évolution tout au long de la vie, et cherche à remémorer les souvenirs enfouis qui ont marqué le développement de la personne (28,81).

Parmi les autres thérapies structurées existantes, deux psychothérapies sont aussi couramment proposées par les professionnels de santé : la thérapie interpersonnelle qui est orientée sur les relations, dont l'objectif est de soulager les symptômes dépressifs en améliorant les interactions et la communication ; et la thérapie systémique qui cible le groupe (la famille, le couple...) quand l'origine du problème n'est pas individuel mais semble plutôt être contextuel (28,81). Les thérapies citées sont des exemples des principales psychothérapies proposées en France et ne sont pas exhaustives.

Dans les cas de dépression modérée à intense, la thérapie est souvent accompagnée d'un traitement médicamenteux appartenant à la classe des antidépresseurs. Contrairement aux thérapies possiblement menées par les psychologues et/ou psychiatres, les traitements antidépresseurs ne peuvent être prescrits que par un docteur en médecine, soit par un psychiatre ou un médecin généraliste.

#### *1.2.6.2. Les traitements médicamenteux*

En se basant sur la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'OMS, les médicaments utilisés pour traiter la dépression font partie des antidépresseurs dont le code ATC est le « N06A » (82,83). Cette classification divise les médicaments en différents groupes en fonction de i) l'organe auquel ils sont rattachés (dans le cadre des antidépresseurs, « N » pour le système nerveux), ii) le sous-groupe thérapeutique (« N06 » correspondant aux psychoanaleptiques), et iii) le sous-groupe chimique (« N06A » pour les antidépresseurs) (82,83). Il existe 5 sous-catégories d'antidépresseurs :

- Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines (« N06AA »)
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (« N06AB »)
- Les inhibiteurs des monoamines oxydases, non sélectifs (« N06AF »)
- Les inhibiteurs des monoamines oxydases A (« N06AG »)
- Et les autres antidépresseurs (« N06AX »)

Ces sous-catégories se différencient en fonction de leurs modes d'action et de certaines de leurs caractéristiques, dont leurs effets indésirables, détaillés ci-dessous (28,84,85).

- **Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines**

Ces antidépresseurs comprennent notamment les imipraminiques (ou tricycliques) qui agissent en augmentant la biodisponibilité des monoamines, en limitant leur recapture dans la fente synaptique. Même s'ils étaient les premiers antidépresseurs autorisés, ils sont aujourd'hui prescrits en 2<sup>ème</sup> intention car ils présentent de nombreux effets indésirables dont une toxicité cardiovasculaire, notamment chez la personne âgée, pour qui ils sont déconseillés à cause de leur effet anticholinergique. L'imipramine, plus connu sous son nom commercial Tofranil®, et ses dérivés, tels que la clomipramine et la trimipramine, en sont des exemples (28,84,85).

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Les ISRS augmentent la quantité de sérotonine en inhibant sa recapture présynaptique, ce qui stimule les récepteurs 5-HT post-synaptiques. Cependant, ils stimulent plusieurs récepteurs 5-HT provoquant différents effets, parfois contradictoires : les 5-HT1 qui entraînent des effets antidépresseurs et anxiolytiques (objectif initial) ; les 5-HT2 qui peuvent provoquer de l'anxiété (effet paradoxal), une insomnie ou un dysfonctionnement sexuel ; ou encore les 5-HT3 qui sont responsables de nausées et céphalées. Parmi ces traitements, la fluoxétine (Prozac®), traitement de référence de la dépression, peut entraîner une anorexie dans les premiers temps, alors que d'autres ISRS sont plutôt associés à une prise

de poids, comme la paroxétine (Deroxat®) et la sertraline (Zoloft®). Les professionnels de santé mentale se tournent généralement vers les ISRS en première intention, et notamment dans le cadre d'une dépression chez la personne âgée, car ils présentent moins d'effets secondaires que les autres antidépresseurs (28,84,85).

- **Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO), non sélectifs**

Les IMAO non sélectifs fonctionnent en inhibant une enzyme, la monoamine oxydase, initialement responsable de la dégradation des neurotransmetteurs, ce qui augmente leurs concentrations dans la fente synaptique. Principalement prescrits aux Etats-Unis, ils sont peu utilisés en France car responsables de crises hypertensives lorsqu'ils sont combinés à un médicament sympathomimétique ou à des aliments trop mûrs, passés ou des boissons fermentées contenant de la tyramine ou de la dopamine (fèves, haricots, figes séchées, raisins secs, yaourt, fromage...). D'autres effets indésirables sont fréquemment relevés dans la prise de ces traitements : des troubles de l'érection, une anxiété, des nausées, des vertiges, une insomnie, des œdèmes des extrémités et une prise de poids. Ces médicaments sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables contraignants, et sont donc prescrits lorsque les ISRS et les antidépresseurs tricycliques n'ont pas montré d'efficacité. L'iproniazide (Marsilid®) est l'IMAO de référence actuellement sur le marché en France (28,84,85).

- **Les inhibiteurs des monoamines oxydases A (IMAO-A)**

Les IMAO-A sont apparus plus récemment que les IMAO sélectifs, et se distinguent de ces derniers en ne ciblant que la MAO-A et de façon réversible. Comme pour les IMAO non sélectifs, ces traitements sont prescrits en dernière intention. La Moclamine (Moclobemide®) est l'IMAO-A de référence (28,84,85).

- **Les autres antidépresseurs**

Les autres antidépresseurs regroupent des traitements aux mécanismes variés : des modulateurs de la sérotonine, qui agissent en bloquant les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et en inhibant la recapture de la 5-HT et la noradrénaline ; des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, qui agissent comme leurs noms l'indiquent sur 2 monoamines (comme le plus connu, la venlafaxine ou Effexor®) ; tout comme les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline-dopamine (seul médicament sur le marché, le bupropion ou Zyban®) ; et d'autres antidépresseurs plus rarement prescrits comme les antidépresseurs mélatonergique, la kétamine et l'eskétamine (28,84,85).

Ainsi, les traitements antidépresseurs actuellement sur le marché ont montré leur efficacité dans des essais précliniques sur des modèles animaux et dans des essais cliniques chez l'homme (60,86,87).

### **Problématiques des traitements antidépresseurs**

Cependant, l'effet des antidépresseurs ne se fait ressentir qu'après une certaine période de prise (en moyenne entre 2 à 4 semaines) et ils nécessitent parfois une adaptation de la posologie. Ils présentent également de nombreux effets secondaires et une grande accoutumance, rendant l'arrêt de ce type de traitement parfois difficile. Aussi, certaines interactions médicamenteuses existent, notamment dans le

cas de la fluoxétine, qui peut inhiber le métabolisme de certains bêtabloquants, induisant une potentielle hypotension et une bradycardie (28,84,85). Enfin, ils ne sont pas toujours efficaces et en population générale, il a été estimé qu'une personne sur 3 ne répondait pas au traitement (88,89). Qualifié de résistance aux antidépresseurs, cette problématique a été plus précisément définie comme une absence de réponse à au moins deux antidépresseurs consécutifs (90). Evidemment, sans réponse efficace des antidépresseurs, l'EDC persiste, augmentant potentiellement sa sévérité et, entre autres, le risque de passage à l'acte et de suicide, rendant cette problématique critique (91).

Par ailleurs, plusieurs études ont identifié les personnes âgées comme davantage résistantes aux antidépresseurs, une estimant même jusqu'à 50 % de personnes âgées qui ne répondraient pas spécifiquement aux ISRS, qui sont pourtant les traitements prescrits en première intention (92–95). Plusieurs hypothèses ont déjà été formulées à ce propos, impliquant notamment une inflammation plus importante due au vieillissement, de potentielles interactions médicamenteuses ou encore d'autres pathologies sous-jacentes (95).

#### *1.2.6.4. Traitements alternatifs*

Face aux problèmes liés aux antidépresseurs, plusieurs autres pistes thérapeutiques ont déjà été explorées, dont nous présentons quelques exemples ci-dessous.

L'électro-convulsivothérapie (ECT) est une méthode relativement ancienne pratiquée en psychiatrie, consistant à stimuler le cerveau avec un courant électrique passant entre deux électrodes placées de part et d'autre du crâne de l'individu. Elle est encore proposée aujourd'hui, notamment dans les cas les plus sévères d'EDC résistants aux traitements antidépresseurs et a montré son efficacité, estimée entre 58 et 70 % chez les individus atteints de dépression. Cependant, l'ECT n'est pas un acte anodin, peut avoir de lourdes répercussions sur le cerveau (dommages cérébraux incluant une amnésie), et n'est pas efficace sur toutes les personnes atteintes de dépression, sans que l'on comprenne pourquoi aujourd'hui encore, justifiant qu'il soit uniquement proposé en ultime recours et dans les cas les plus sévères (96,97).

Parmi les autres pistes non médicales, plusieurs études ont suggéré un effet antidépresseur de la pratique d'une activité physique, en soulignant ses bénéfices sur le cerveau, favorisant la neuroplasticité et la neurogénèse, mais aussi son potentiel anti-inflammatoire (98). Par ailleurs, une revue systématique de la littérature sur les potentiels effets de l'activité physique sur les symptômes dépressifs a identifié 12 études d'intervention, parmi lesquelles 10 observaient une amélioration significative des symptômes dépressifs. À partir de ces résultats, les auteurs proposaient des recommandations de pratique d'une activité physique personnalisée d'au moins 30 minutes trois fois par semaine dans le traitement de l'EDC (99). D'ailleurs, la pratique d'une activité physique régulière est également recommandée en plus des traitements antidépresseurs pour traiter un EDC par la HAS et par l'OMS (100,101).

D'autres pistes non médicales assez innovantes ont été expérimentées, comme par exemple des techniques d'art thérapie (comme la musicothérapie par exemple) ou de luminothérapie, mais sans résultats concluants pour les proposer comme seul traitement antidépresseur (102,103).

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif satisfaisant et universel des troubles dépressifs. Il existe des traitements antidépresseurs qui agissent essentiellement sur les symptômes, mais qui présentent un grand nombre d'effets indésirables, et de potentielles interactions médicamenteuses qui peuvent être dangereuses, d'autant plus chez les personnes âgées qui ont tendance à être polymédiquées et qui répondent moins bien aux traitements. La recherche d'un axe de prévention semble donc être judicieux, en commençant par l'identification de potentiels facteurs de risque ou facteurs protecteurs de dépression sur lequel il est possible d'agir.

### 1.2.7. Prévention de la dépression

Bien que l'étiologie de la dépression ne soit pas encore complètement bien comprise, plusieurs facteurs de risque et facteurs protecteurs ont déjà été identifiés. En effet, sans traitement curatif, agir sur ces facteurs semble être une option pertinente pour limiter le développement d'une dépression. Certains ne sont cependant pas modifiables, comme une partie des facteurs de risque génétiques, ou encore, l'âge et le sexe. En effet, la dépression n'est pas une maladie héréditaire en soit, mais des prédispositions génétiques sont fortement supposées et les individus porteurs de certains variants (qui n'ont pas encore été bien identifiés) seraient plus enclins à développer un EDC (104,105). De plus, comme déjà précisé, un âge avancé et le fait d'être une femme sont deux facteurs associés à un risque plus élevé de développer une dépression (16,54,57,58). Un axe de prévention n'est pas envisageable sur ces facteurs non modulables, mais pourrait être proposé pour d'autres.

Par ailleurs, l'association psychiatrique américaine a retenu quatre types de facteurs de risque de trouble dépressif majeur publié au sein du DSM-V : 1) l'affect négatif en réponse à des événements stressants, 2) un antécédent familial de trouble dépressif majeur, 3) des événements stressants et sur le plan médical, 4) la prise de substances, une anxiété ou des maladies chroniques (27). Dans cette sélection, les trois premiers facteurs ne semblent pas corrigibles : le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> sont propres à l'individu, à sa personnalité et à ses expériences de vie, et le 2<sup>nd</sup> est d'ordre génétique.

Le dernier facteur de risque cité représente davantage un ensemble de facteurs qui sont liés à la santé, et qui sont potentiellement modulables. D'autres éventuels facteurs modifiables sur lesquels il serait potentiellement judicieux d'agir pour prévenir le développement d'une dépression seront présentés ci-dessous.

### *1.2.7.1. Réduire les facteurs de risque modifiables de dépression*

- **Antécédent de trouble mental**

Les individus ayant déjà été sujets à un EDC sont plus à risque de récurrence et la présence d'un autre trouble mental (une anxiété par exemple) favorise aussi le développement d'une dépression (35). Prévenir un premier trouble mental (EDC ou anxiété) permettrait ainsi de limiter l'apparition d'une dépression.

- **Maladies chroniques et dépendance**

Parmi les autres facteurs de risque de dépression, plusieurs facteurs interviennent tout particulièrement avec le vieillissement. Tout d'abord, une relation bidirectionnelle a été suggérée entre le développement de maladies chroniques (ou multimorbidité) et la dépression, et d'autant plus aux âges avancés qui constituent une période propice à l'installation de ces conditions de santé. De plus, certaines maladies chroniques peuvent entraîner une altération de l'état physique et fonctionnel, responsable d'une perte d'autonomie et d'un besoin d'aide pour les actes de la vie quotidienne. Ces derniers peuvent eux-mêmes entraîner des sentiments de culpabilité, d'inutilité et de perte de confiance en soi menant à un état dépressif, et inversement (104,106–108). Ajoutée à cela, une douleur chronique a aussi été indépendamment mise en évidence comme un facteur de risque important de dépression chez les personnes âgées (109).

Certaines habitudes de vie sont des facteurs de risque connus de maladies chroniques, comme la consommation de tabac et d'alcool, la sédentarité ou encore une faible activité physique, qui ont toutes été largement associées au développement de cancers, de maladies cardiovasculaires et de l'obésité (110–112). Par ailleurs, des interventions de prévention primaire ciblent déjà ces facteurs de risque dans le but de freiner l'émergence de ces conditions chroniques de santé (113). Idéalement, ces actions de prévention pourraient limiter par la même occasion le développement d'une dépression, qui ferait suite à l'apparition de ces conditions de santé.

- **Évènement de vie et isolement social**

Aussi, certains évènements de vie marquants, comme la perte du conjoint ou l'institutionnalisation sont des facteurs qui pourraient contribuer à l'installation d'un état dépressif comme certaines études l'ont souligné (109,114,115). Le sentiment de solitude et d'isolement social, plus ou moins liés aux derniers facteurs cités ou à la diminution des interactions sociales, ont également été identifiés comme de potentiels facteurs de risque de dépression chez les personnes âgées (109,115–118). Dans ces cas-là, il n'est pas possible d'agir en amont sur les évènements de vie marquants rencontrés par les individus, mais sur leurs conséquences en ciblant par exemple des individus en deuil, dans la promotion d'activités sociales.

L'ensemble de ces facteurs de risque modifiables de dépression pourrait donc être la cible d'intervention, directe ou indirecte, pour diminuer au maximum leur survenue.

### 1.2.7.2. Promouvoir les facteurs protecteurs de dépression

- L'activité physique

Au contraire, des facteurs protecteurs de la dépression ont aussi été identifiés, et des études se sont particulièrement intéressées à la cible des personnes âgées. Tout d'abord, en se basant sur deux revues systématiques de la littérature récentes en population âgée (2020 et 2021), nous avons identifié la pratique d'une activité physique régulière comme le facteur protecteur de dépression à plus haut niveau de preuve (104,119).

Plus précisément, Maier *et al.* avaient rassemblé 4 études longitudinales chez les personnes âgées examinant l'association entre la pratique d'une activité - physique ou de loisirs - ou la sédentarité, et la dépression, dont deux études qui identifiaient la pratique d'une activité physique comme un potentiel facteur protecteur (104). Dans la 1<sup>ère</sup> étude, basée sur 18 123 participants âgés de 50 ans et plus à l'inclusion et suivis 5 ans, la pratique d'une activité physique régulière auto-déclarée plus élevée (catégorisée comme absente, légère, modérée ou vigoureuse) était associée significativement à un plus faible risque de dépression (estimée avec la CES-D) dans toutes les classes d'âges (120). La 2<sup>nde</sup> étude, basée sur 3 106 Japonais âgés de 65 ans et plus à l'inclusion et suivis 15 mois, concluait en une association significative entre la pratique d'une activité physique légère et un plus faible risque de développer une dépression, qui n'était cependant pas observée pour des habitudes de marche ou pour une activité physique modérée ou sportive (121). La dépression y était estimée avec la GDS-15 et les trois différents types d'activités physiques étaient mesurés à l'aide de tests de performances physiques. Parmi les 2 autres études longitudinales, l'une ne retrouvait pas d'association significative dans un échantillon de Finlandais (122), tandis que la dernière s'intéressait plus particulièrement à la sédentarité dans un échantillon de Japonais et concluait qu'une sédentarité plus élevée (position assise quotidienne >4 heures vs <4 heures) était associée à un risque plus élevé de développer une dépression (estimée avec la GDS-15) (123).

D'autre part, Worrall *et al.* avaient identifié 15 études explorant l'association entre la pratique d'une activité physique et le risque de dépression chez des personnes âgées, dont 12 études qui observaient une association significative en faveur de la pratique d'une activité physique sur le risque de dépression, parmi lesquelles la moitié avait un design longitudinal (119). Pour résumer, ces 6 études longitudinales étaient basées sur des populations de personnes âgées de 65 ans et plus, provenant principalement d'Asie (Chine, Corée du Sud et Japon) et des Etats-Unis, utilisaient soit la CES-D, soit la GDS pour définir la dépression et mesuraient la pratique d'une activité physique en prenant en compte la fréquence, la durée et différents types d'activités.

D'un autre côté, les résultats n'étaient pas toujours concluants en fonction des études mais, la participation sociale, un bon environnement social et/ou familial, une meilleure santé autoévaluée et une alimentation « saine » étaient également identifiés comme potentiellement protecteurs du risque de dépression par Worrall *et al.* (119).



- **Participation sociale**

Tout d'abord, la participation sociale regroupe l'ensemble des activités sociales : elle se définissait au sein des études comme une occupation ou une adhésion à un groupe, telle que du bénévolat, un groupe de loisirs ou sportif, une association de quartier, culturelle ou autres. Ainsi, parmi 12 études identifiées sur la participation sociale, 10 avaient observé un effet protecteur sur le risque de dépression, dont 3 études longitudinales. Ces 3 études étaient basées sur des larges échantillons (entre 2 800 et 77 000 individus) de Japonais et d'Américains âgés de 65 ans et plus, suivis entre 15 mois et 5 ans. La dépression était estimée à partir d'un score GDS-15 $\geq$ 5 dans les 2 études japonaises et par un score CES-D $\geq$ 16 dans l'étude américaine, et la participation sociale était systématiquement estimée à partir des activités sociales pratiquées (119).

- **Environnement social/familial**

Ensuite, le rôle de l'entourage social et/ou familial était exploré dans 36 études, parmi lesquelles 29 l'observaient comme un potentiel facteur protecteur de dépression chez les personnes âgées, dont 6 études longitudinales. Ces 6 études étaient basées sur des échantillons allant de 193 à plus de 77 000 individus âgés de 60 ans et plus, d'origine asiatique ou américaine. La dépression était mesurée à partir de différentes échelles dont la CES-D dans différentes versions, la GDS-15 et l'inventaire des symptômes psychologiques ou *Symptom Checklist-90* (SCL-90). L'environnement social et/ou familial était quant à lui évalué à l'aide d'échelles ou de questions diverses sur le soutien social, mesurant le réseau et les interactions sociales (119).

- **Santé subjective**

De plus, une santé subjective ou autoévaluée, avait été identifiée dans 16 études, toutes concluant en une association significative entre une meilleure santé perçue et un risque réduit de dépression. Parmi ces études, 5 avaient un design longitudinal et avaient été menées auprès de 464 à 2 673 individus âgés de 64 ans et plus, d'origine américaine, chinoise ou néerlandaise, suivis entre 3 et 15 ans. Trois études avaient utilisé la CES-D pour définir la dépression, 1 étude la GDS et 1 étude l'échelle de dépression auto-rapportée Zung ou *Self-rating Depression Scale* (SDS) et toutes avaient estimé la santé autoévaluée en 3 ou 4 catégories (119).

- **Alimentation saine**

Enfin, Worrall *et al.* avaient identifié une alimentaire « saine » comme potentiel facteur protecteur de dépression chez les personnes âgées dans 6 études, dont une longitudinale (119). Cette dernière, basée sur 2 211 Chinois âgés de 65 ans et plus suivis 4 ans, observait une association significative entre une alimentation qualifiée de « saine » (identifiée à partir d'une analyse factorielle sur les fréquences d'aliments enregistrées à l'aide d'un fréquentiel alimentaire (FFQ)) et un risque réduit de développer une dépression (score GDS $\geq$ 8) (124). D'autres études en faveur d'une alimentation « saine » ont été identifiées dans le cadre de ces travaux et seront détaillées plus loin.

Ces facteurs protecteurs représentent donc de potentiels axes de prévention de dépression, dont l'alimentation qui est notre sujet d'étude.

En effet, l'alimentation semble être une voie pertinente à explorer face à la dépression de la personne âgée pour de multiples raisons :

- Les 3 neurotransmetteurs impliqués dans la dépression sont des dérivés d'acides-aminés, potentiellement apportés par l'alimentation, qui est également une source à potentiel anti- ou pro-inflammatoire, comme anti- ou pro-oxidant, et nous l'avons vu précédemment, les processus inflammatoires et de stress oxydatifs sont eux aussi impliqués dans le développement de l'EDC ;
- L'axe intestin-cerveau peut expliquer la relation entre les aliments consommés et nos fonctions cérébrales ;
- L'alimentation est un facteur modifiable auquel nous sommes exposés tout au long de notre vie et représente donc un potentiel levier d'action, d'autant plus, face à une maladie chronique telle que la dépression, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif ;

Un axe préventif doit être développé, qui semble encore plus pertinent dans une population de personnes âgées pour qui les traitements antidépresseurs existants sont jugés peu efficaces (94).

### 1.3. L'alimentation

L'alimentation est une exposition présente tout au long de la vie qui a des effets plus ou moins directs sur notre état de santé général, notamment en influençant l'apparition et/ou le développement de maladies chroniques. Dans cette partie, nous allons redéfinir l'alimentation et les recommandations nutritionnelles françaises, décrire brièvement les composés de l'alimentation, puis les particularités de l'alimentation chez le sujet âgé.

#### 1.3.1. Définitions et généralités

L'alimentation est définie par l'OMS comme « l'apport alimentaire répondant aux besoins de l'organisme », qu'il faut différencier de la nutrition, qui prend en compte deux éléments supplémentaires dans sa définition : l'activité physique et la sédentarité (125). L'alimentation correspond donc à toutes les composantes alimentaires qui sont assimilées par l'organisme, pour répondre à des besoins plus ou moins spécifiques en fonction des caractéristiques des individus (âge, sexe, physiologie, présence de maladies...). L'alimentation a un rôle considérable sur notre état de santé, et certaines de ces composantes ont été identifiées comme facteur de risque ou au contraire facteur protecteur de maladies, entraînant la mise en place de recommandations nutritionnelles.

#### 1.3.2. Recommandations nutritionnelles

Dans le but d'améliorer l'état de santé des populations, des recommandations nutritionnelles ont été proposées et sont régulièrement mises à jour par les politiques publiques, variant d'un pays à l'autre, comme en France depuis 2001, avec la mise en place du Plan National Nutrition Santé (PNNS) pour répondre aux maladies prévalentes sur lesquelles la nutrition pourrait avoir un effet (principalement maladies cardiovasculaires, cancers, obésité et diabète). La dernière et 4<sup>ème</sup> édition du PNNS (2019-2023) actualisée par le Haut Conseil de la Santé Publique priorise la prévention pour « rester en bonne santé tout au long de sa vie » (126).

Des recommandations sur l'alimentation sont proposées directement sur le choix et la fréquence de consommation de grands groupes d'aliments, dont voici les principales (2023) :

- Au moins 5 fruits et/ou légumes par jour ;
- Au moins 2 fois par semaine des légumes secs ;
- Au moins 1 fois par jour des féculents complets ;
- Deux fois par semaine du poisson, dont un poisson gras ;
- Utilisation quotidienne de matière grasses ajoutées en petite quantité, en privilégiant les huiles de colza, de noix et d'olive ;
- Deux produits laitiers par jour (3 pour les enfants) ;
- Une petite poignée quotidienne de fruits à coque non salés (et non sucrés, et sans chocolat) ;
- Privilégier le fait maison, les aliments de saison, bio et de producteurs locaux ;
- Maximum 2 verres d'alcool par jour et pas tous les jours ;
- Limiter les boissons sucrées, aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés ;

- Réduire sa consommation de sel ;
- Limiter la charcuterie à 150g par semaine ;
- Concernant la viande, privilégier la volaille et limiter les autres viandes à 500g par semaine ;
- Limiter les produits avec un Nutri-Score<sup>2</sup> D et E.

Les recommandations alimentaires sont complétées par des recommandations d'activité physique (au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques quotidiennement) et de diminution de sédentarité (ne pas rester assis trop longtemps avec un temps de marche toutes les deux heures). Ce sont globalement les mêmes chez les adultes et les personnes âgées, mais la dernière édition du PNNS insiste sur le risque de dénutrition qui devient plus important après 75 ans (128).

Les recommandations alimentaires sont basées sur toutes les études qui ont mis en lumière les effets de ces aliments, ou de leurs composés, les macronutriments (par exemple, les fibres retrouvées notamment dans les légumes secs et féculents complets) et micronutriments (par exemple, les vitamines et minéraux dont les sources principales sont les fruits et légumes). En effet, l'alimentation représente la principale source de macro- et micro-nutriments, qui sont essentiels au bon fonctionnement de l'ensemble des organes tout au long de la vie. Par ailleurs, il existe aussi des recommandations nutritionnelles spécifiques aux nutriments, détaillées un peu plus loin.

### 1.3.3. Macro et micronutriments

Dans cette partie nous définirons brièvement les nutriments explorés dans le cadre de ces travaux de thèse et leurs principales fonctions. Cette partie nous semblait essentielle à développer, mais l'alimentation étant un sujet très large, celle-ci n'est pas complètement exhaustive.

Tout d'abord, il faut distinguer les macronutriments, molécules qui fournissent l'énergie au corps humain (ou calories) et qui regroupent les glucides, protéines et lipides, des micronutriments qui sont des nutriments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme sans rôle énergétique, et qui regroupent les vitamines, minéraux, oligo-éléments et autres micro-constituants tels que les polyphénols et caroténoïdes (129).

#### 1.3.3.1. Les macronutriments

Parmi les macronutriments, on distingue les glucides, lipides et protéines.

Les **glucides** ont un rôle essentiellement énergétique après dégradation sous la forme de glucose, qui est soit directement utilisé par l'organisme (prioritairement le cerveau et les muscles), soit stocké sous la forme de glycogène en réserve. Structuellement, les glucides peuvent se diviser en plusieurs groupes qui se distinguent par leur nombre d'unités de sucres simples : les monosaccharides composés du glucose, du fructose et du galactose ; les disaccharides composés du saccharose (ou sucre de table) et du lactose ; et les polysaccharides composés des oligosaccharides et polysaccharides (équivalent

---

<sup>2</sup> Système d'étiquetage apposé sur les emballages informant sur la qualité nutritionnelle des produits alimentaires (127)

des sucres complexes) (129). Les fibres alimentaires font partie des glucides non digestibles par les enzymes chez l'homme et se distinguent en fibres solubles et insolubles. Elles sont essentiellement apportées par des composants issus des plantes et participent notamment à la digestion et l'équilibre du microbiote intestinal (129).

Les **protéines** sont des chaînes d'acides aminés qui, lorsqu'elles sont assimilées dans l'organisme, participent entre autres, au développement et fonctionnement des tissus, des organes et du système de défenses immunitaires. Elles représentent un apport énergétique équivalent à celui des glucides (1g=4kcal) et peuvent être stockées au sein de la masse maigre (en opposition au tissu adipeux). De nombreux paramètres influencent les besoins en protéines : l'âge, le sexe, l'activité physique, l'état physiologique et de santé global. Les acides aminés sont les unités de base des protéines et les acides aminés essentiels se distinguent des non essentiels par le fait qu'ils ne peuvent pas être synthétisés par voie endogène chez l'homme, et sont donc nécessairement apportés par l'alimentation. L'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine sont les 9 acides aminés essentiels (129).

Les **lipides** ont quant à eux un rôle énergétique important et peuvent être stockés au sein du tissu adipeux. Ils sont composés d'acides gras (unités de base) qui, assemblés forment 3 types de lipides : les triglycérides, phospholipides et esters de cholestérol. En plus de leur apport énergétique, ils participent à des fonctions structurelles (composés des membranes cellulaires par exemple) et métaboliques (précurseurs des hormones stéroïdes) après assimilation et transformations par des enzymes. L'assimilation des lipides dépend de nombreux facteurs, comme le type de lipide ingéré, la composition en acides gras, la taille et la configuration de la chaîne d'acides gras qu'ils représentent. Trois groupes d'acides gras se distinguent : les acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés (129).

Un acide gras est dit saturé lorsqu'il n'a pas de double liaison présente entre les atomes de carbones qui le constituent, un acide gras est dit mon-insaturé lorsqu'il a une unique double liaison et il est dit polyinsaturé dans le cas de multiple doubles liaisons (**Figure 6**). Les acides gras polyinsaturés sont eux-mêmes répartis en fonction de la position de la dernière double liaison (C-C) : oméga-3, -6 ou -9. En plus de la saturation, les acides gras sont également caractérisés par la longueur de leur chaîne et par la configuration de leurs doubles liaisons. En effet, les acides gras « cis », dit naturel, se distinguent des acides gras « trans », le plus souvent d'origine industrielle, créés notamment pour allonger la durée de conservation des aliments (129).

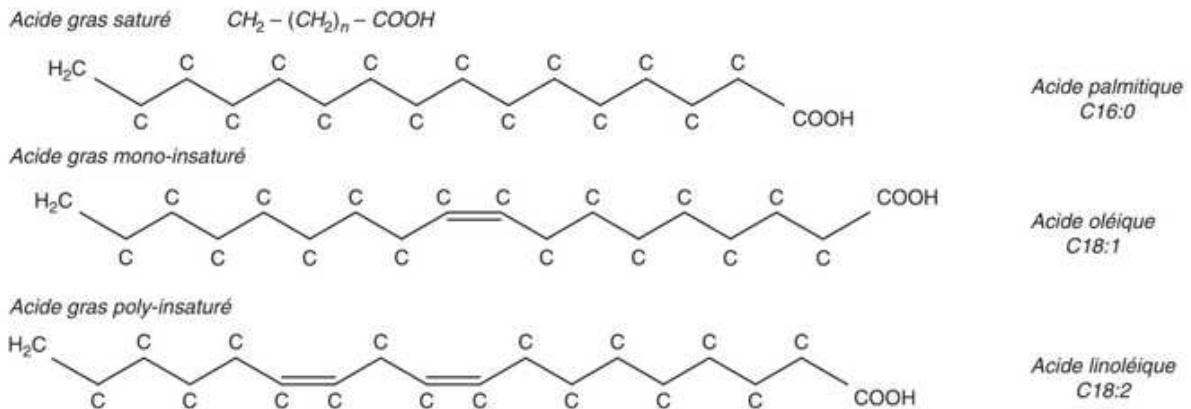


Figure 6 : Représentation biochimique des principales familles d'acides gras, tiré de Schlienger et al. (129)

Des recommandations nutritionnelles ont été proposées pour les acides gras en France en 2010 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), principalement exprimées en fonction du pourcentage de l'apport énergétique sans alcool, et en milligrammes pour l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide docosapentaénoïque (EPA) (**Tableau 4**) (130).

Tableau 4: Recommandations nutritionnelles journalières de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) de l'apport lipidique pour un adulte consommant 2000 kcal/jour, 2010 (130)

	<b>Recommandations nutritionnelles journalières</b>
<b>Acides gras saturés</b>	
Acides gras saturés laurique + myristique + palmitique	≤ 8 %
Acides gras saturés totaux	≤ 12 %
<b>Acides gras mono-insaturés</b>	
Oléique	15 – 20 %
<b>Acides gras polyinsaturés</b>	
Acide linoléique (LA)	4 %
Acide α-linoléique (ALA)	1 %
Acide docosahexaénoïque (DHA)	250 mg
Acide docosapentaénoïque (DPA)	250 mg

### *1.3.3.2. Les micronutriments*

En opposition aux macronutriments, les micronutriments n'apportent aucune énergie mais sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Dans cette partie, nous abordons brièvement les différents micronutriments suivants, qui seront détaillés plus loin dans l'état de l'art : vitamines, minéraux et oligo-éléments, et phytonutriments.

Les **vitamines** sont des composés très variés en termes de structure chimique et fonction, qui se distinguent en 2 groupes : les vitamines liposolubles et hydrosolubles. Les premières sont assimilées avec les graisses alimentaires (vitamines A, D, E et K) et stockées dans le foie et dans les tissus adipeux, alors que les secondes sont assimilées et éliminées plus rapidement par l'organisme (vitamines B et C). Parmi les vitamines liposolubles, les vitamines A et K peuvent être accumulées jusqu'à en être toxiques. D'un autre côté, des carences en vitamines peuvent être à l'origine de certains problèmes de santé. Par exemple, une carence importante en vitamine C (causée par de faibles consommations de fruits et légumes) peut entraîner un scorbut, ou encore, une carence en vitamine B12, potentiellement vécue par des végétaliens (sourcée dans les produits d'origine animale), peut entraîner des troubles neurologiques graves (131,132).

Les **minéraux et oligo-éléments** sont des composés non organiques qui se distinguent sur les quantités nécessaires aux besoins de l'organisme, les premiers étant plus importants par rapport aux seconds.

En France, l'ANSES propose des références nutritionnelles détaillées pour les vitamines, minéraux et oligo-éléments, adaptées en fonction de l'âge et du sexe, et qui sont mises à jour régulièrement à partir de la littérature (la dernière mise à jour date de 2021). Dans le **tableau 5**, une référence nutritionnelle proposée pour un adulte est présentée pour chaque micronutriment : le besoin nutritionnel moyen lorsqu'il a pu être estimé ou l'apport jugé satisfaisant, dans le cas où les données disponibles ne permettraient pas d'estimer un besoin nutritionnel moyen. Plus précisément, le besoin nutritionnel moyen était calculé à partir de critères d'adéquation nutritionnelle pour chaque nutriment et l'apport satisfaisant se définit comme l'apport moyen d'une population pour laquelle le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. Des limites supérieures de sécurité ont également été proposées pour certains nutriments, correspondant à l'apport journalier maximal considéré comme « peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé (...) ». Il est important de noter que les données étaient insuffisantes pour proposer des valeurs spécifiques pour les personnes âgées, et que les valeurs des adultes s'appliquent donc aux plus âgées (133).

Tableau 5: Références nutritionnelles des vitamines, minéraux et oligo-éléments pour les adultes, ANSES, 2021 (133).

Micronutriments	Besoin nutritionnel moyen		Apport satisfaisant		Limite supérieure de sécurité
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	
<b>Vitamines (en mg/jour sauf précisé)</b>					
A (en µg équivalent rétinol/jour)	490	580			3 000
B1 (mg/mégajoule (MJ))	0,072				
B2	1,3				
B3 (EN/MJ)	1,3				10
B5			5	6	
B6	1,3	1,5			25
B8 (µg/jour)			40		
B9 (µg équivalents folates alimentaires/jour)	250				1 000 (acide folique)
B12 (µg/jour)			4		
C	90				
D (µg/jour)			15		100
E			9	10	
K (µg/jour)			79		
<b>Minéraux et oligo-éléments (en mg/jour sauf précisé)</b>					
Calcium*	750				
Chlore			2 300		
Magnésium			300	380	250
Phosphore			550		550
Potassium			3 500		
Sodium			1 500		
Cuivre			1,5	1,9	5
Fer	7	6			600
Iode (µg/jour)			150		
Sélénium (µg/jour)			70		300
Zinc**	[6,2-8,9]	[7,5-11,0]			

\*à partir de 25 ans

\*\*dépend de l'apport en phytates

Enfin, les **polyphénols** et **caroténoïdes**, des micronutriments exclusivement apportés par les plantes aussi appelés phytonutriments, ont des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes connues. Il n'existe aujourd'hui pas de recommandations ou références en termes d'apports concernant ces



micronutriments, malgré de nombreux effets bénéfiques observés sur la santé lorsqu'ils sont consommés (134,135).

#### 1.3.4. L'alimentation de la personne âgée

Avec l'avancée de l'âge, plusieurs facteurs interfèrent dans l'alimentation et à différents niveaux.

Tout d'abord, il est important de noter que des modifications physiologiques opèrent avec le vieillissement, comme notamment une diminution de la masse maigre au dépend du tissu adipeux, entraînant des besoins nutritionnels modifiés, dont une augmentation des besoins en fibres, protéines et certains acides gras essentiels (129,136). Malgré ces changements, les besoins nutritionnels restent conséquents, mais l'appétit tend à diminuer. Cette perte d'appétit engendre un risque plus important de dénutrition chez les personnes âgées, particulièrement souligné au sein du PNNS, qui consacre un de ses sous-objectifs à la prévention de cette dernière en appuyant sur son dépistage (136,137). Aujourd'hui, les références nutritionnelles françaises ne proposent pas de valeurs spécifiques aux personnes âgées pour tous les micronutriments faute de données suffisantes, mais ont retenu des besoins particuliers pour les hommes à partir de 65 ans et les femmes dès la ménopause, concernant le cuivre (1,3 mg pour les femmes dès la ménopause et 1,5 mg pour les hommes), le magnésium (360 mg/jour pour les femmes et 420 mg pour les hommes) et la vitamine E (9,9 mg/jour pour les femmes et 10,5 pour les hommes). Concernant les autres vitamines et minéraux, l'ANSES suggère de considérer les besoins des personnes âgées comme équivalents à ceux des adultes (136,137).

D'un autre côté, les propriétés sensorielles sont également perturbées avec le vieillissement, comme la diminution de la perception du goût et de l'odorat qui entraîne une perte d'appétit et de plaisir procurée par l'alimentation. De plus, certains problèmes de santé chroniques qui émergent avec l'avancée de l'âge, exigeant une révision des règles hygiéno-diététiques en première intention, nécessitent notamment l'instauration de régimes ou des restrictions alimentaires. Par exemple, le diabète de type 2, qui requiert une attention particulière aux sucres en limitant son apport, ou encore la majorité des maladies cardiovasculaires qui nécessitent une diminution de l'apport de sel. Le sucre comme le sel, sont deux exhausteurs de goûts, et après une utilisation régulière tout au long de la vie, il peut être difficile de changer de telles habitudes qui entraîne une diminution de la perception du goût (129,138–141).

De plus, des troubles bucco-dentaires et des troubles de la déglutition peuvent nécessiter une modification des textures : les aliments peuvent être mixés ou moulinés et les liquides épaissis, pour permettre une assimilation simplifiée et limiter le risque de fausse route et d'étouffement dans les cas les plus pathologiques. Mais de cette manière, les aliments consommés ne ressemblent plus aux aliments connus, altérant encore une fois les perceptions sensorielles. Enfin, d'autres handicaps physiques affectant le quotidien et le degré de dépendance, comme par exemple une arthrose importante gênant la préhension des couverts, peuvent avoir un impact sur la prise du repas qui ne se fait plus en autonomie.

L'ensemble de ces changements et adaptations peut modifier la représentation des repas et perturber ces moments de plaisir (129,138,139).

Enfin, la dimension psychosociale attribuée au repas, comme moment convivial et de partage, peut également être impactée d'autres façons. En effet, par exemple, la vie à deux permet d'instaurer un certain cadre lors des repas partagés et peut encourager à cuisiner et donc, à consommer davantage de produits frais et de saison. La perte du conjoint peut perturber la dynamique des repas, et être accompagnée d'une baisse de l'appétit et/ou d'une perte de poids. Aussi, dans le cas d'une hospitalisation, l'organisation des repas est modifiée, ils sont gérés par une « tierce » personne, deviennent limités en termes de choix et imposés à des horaires fixes. Ces deux situations (perte du conjoint et hospitalisation) sont plus à même de survenir chez le sujet âgé, bouleversant ainsi le moment du repas, qui peut ne plus représenter un moment de convivialité (138,142).

Avec le vieillissement, les besoins ne sont plus les mêmes et les comportements alimentaires non plus : l'alimentation dans son ensemble est perturbée, justifiant des études spécifiques aux personnes âgées en matière de nutrition et d'alimentation (129,138,139).

## 1.4. Le rôle de la nutrition dans la dépression

Jusqu'à aujourd'hui, les études ont particulièrement approfondi le lien alimentation-dépression en population générale, et se sont moins intéressées à des populations de personnes âgées, qui semblent pourtant plus à risque de dépression. Nous avons choisi de synthétiser les résultats principaux en population générale lorsque les données nous semblaient insuffisantes chez les personnes âgées en nous focalisant sur les plus hauts niveaux de preuves disponibles (méta-analyse et revue systématique d'études longitudinales), avant de développer la littérature la plus actuelle chez les personnes âgées.

### 1.4.1. Profils alimentaires et dépression

Des effets de l'alimentation globale sur la dépression ont déjà été observés en se basant sur des profils ou régimes alimentaires, et certains d'entre eux ont été identifiés comme à moindre risque, ou au contraire, à risque plus élevé de dépression. Chez les personnes âgées, nous avons identifié deux méta-analyses récentes et deux études longitudinales additionnelles publiées ultérieurement. À la vue de la littérature disponible chez les personnes âgées, nous nous focaliserons sur ces études sans détailler les études en population générale.

Matison *et al.* ont sélectionné un grand nombre d'études en population âgée et a combiné les résultats par régime alimentaire au sein d'une 1<sup>ère</sup> méta-analyse en 2021 (143). Wu *et al.* ont exploré plus précisément l'association entre les régimes alimentaires « sains » et le risque de dépression chez les personnes âgées et a combiné les résultats de toutes les études identifiées dans une 2<sup>nde</sup> méta-analyse la même année (144). Concernant les deux études longitudinales supplémentaires, Mamalaki *et al.* (2023) s'intéressaient plus spécifiquement au régime méditerranéen (145) et Bizzozero-Peroni *et al.* (2022) à un régime inflammatoire (146). Les résultats de ces études sont détaillés ci-dessous pour chaque régime alimentaire, puis pour l'ensemble des régimes « sains ».

#### 1.4.1.1. Le régime méditerranéen

##### Définition du régime méditerranéen

Le régime méditerranéen a été défini pour la 1<sup>ère</sup> fois dans les années 1960 pour qualifier les habitudes alimentaires des populations vivant autour du bassin méditerranéen (147). Initialement, de plus faibles prévalences de la mortalité toutes causes et due aux maladies cardiovasculaires et aux cancers dans cette population avaient suscité certaines hypothèses, notamment sur le potentiel effet protecteur de leur alimentation (147). Le régime méditerranéen traditionnel est caractérisé par une consommation élevée de fruits, de légumes, de légumineuses, d'aliments complets, de poisson et produits de la mer et d'huile d'olive comme source principale de matière grasse, une consommation modérée de produits laitiers et d'alcool, et une faible consommation de viandes rouges, charcuterie et produits sucrés et transformés (147). Différents scores ont été proposés pour mesurer les niveaux d'adhérence au régime méditerranéen à partir de la pondération de la fréquence de consommations de ces aliments caractéristiques, permettant d'explorer l'effet du régime méditerranéen sur l'incidence de la mortalité, ou encore sur des maladies (148–150). Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en

évidence ses bénéfiques dans la prévention de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives (151–153).

#### Régime méditerranéen et dépression chez les personnes âgées

Tout d'abord, à partir de 3 études longitudinales s'intéressant au régime méditerranéen, Matison *et al.* n'observaient pas de différence significative entre les différents niveaux d'adhérence et le risque de développer une dépression. Pourtant, parmi ces études, deux retrouvaient une association significative lorsqu'elles étaient isolées. Dans la 1<sup>ère</sup> étude basée sur 3 502 américains âgés de 73,5 ans (+/-6,1) en moyenne, Skarupski *et al.* avaient conclu qu'une plus haute adhérence au régime méditerranéen estimée *a posteriori* (selon le MedDietScore de Panagiotakos *et al.* mesuré à l'aide d'un FFQ) était associée à un plus faible risque de développer une SD (CES-D $\geq$ 4/10 version raccourcie) au cours d'un suivi de 12 ans ( $\beta$ = - 0,03, Erreur Standard=0,01, pour les plus forts adhérents par rapport aux plus faibles en tercile (T)  $p<0,001$ ) (154). Dans la 2<sup>nde</sup> étude basée sur 6 060 femmes Australiennes âgées de 52,5 ans (+/-1,5) en moyenne, Rienks *et al.* observaient qu'une plus forte adhérence à une alimentation de type méditerranéen mesurée *a priori* (par analyse factorielle à l'aide d'un FFQ) était associée à un plus faible risque de développer une SD (CES-D $\geq$ 4/10 version raccourcie) au cours d'un suivi de 3 ans (Rapport de Côtes (RC)=0,83, IC à 95 %=[0,75 ; 0,91]) (155). Enfin, Das *et al.*, en se basant sur 781 Australiens âgés de 81,2 ans (+/-4,5) en moyenne et suivis pendant 3 ans, ne retrouvaient pas de différence de risque de dépression (GDS $\geq$ 5) en fonction du régime méditerranéen mesuré *a posteriori* (selon le score MEDITLITE de Sofi *et al.* mesuré à l'aide d'un FFQ) (156). Finalement, les différentes méthodes utilisées pour mesurer l'adhérence au régime méditerranéen ou à une alimentation de type méditerranéen (*a priori* et *a posteriori*), et pour mesurer la dépression, ainsi que l'hétérogénéité des populations et des suivis peuvent expliquer ces résultats non concluants.

Enfin, dans l'étude longitudinale supplémentaire identifiée en 2023, en se basant sur 879 Grecs âgés de 73,3 ans (+/-5,0) en moyenne à l'inclusion et suivis pendant 3 ans, Mamalaki *et al.* observaient les bénéfiques du régime méditerranéen sur le risque de dépression, et ce, indépendamment des potentiels troubles cognitifs. En effet, une plus forte adhérence (estimée par le MedDietScore mesuré à l'aide d'un FFQ) était associée à un risque réduit de développer une dépression (Hazard Ratio (HR)=0,54, IC à 95 %=[0,35 ; 0,82], T3 vs T1 ; dépression définie par un diagnostic auto-déclaré et GDS-10 $\geq$ 3), résultats qui étaient confirmés lorsque les individus atteints de troubles cognitifs légers et de démence étaient exclus des analyses (HR=0,54, IC à 95 %=[0,36 ; 0,82], T3 vs T1) (145).

L'ensemble de ces résultats suggère un potentiel bénéfique d'une plus haute adhérence au régime méditerranéen sur le risque de dépression, qui mériterait d'être confirmé par d'autres études pour pouvoir conclure.

### 1.4.1.2. Le régime inflammatoire

#### Définition du régime inflammatoire

Certains composés alimentaires ont été mis en évidence pour leur potentiel anti- ou pro-inflammatoire, suggérant des effets bénéfiques ou néfastes sur la santé lorsqu'ils sont consommés. Des scores ont été proposés pour mesurer le potentiel inflammatoire apporté par l'alimentation dans son ensemble, le plus connu étant l'index inflammatoire alimentaire ou *Dietary Inflammatory Index* (DII®). Ce dernier, initialement proposé en 2009 par Hébert *et al.*, est basé sur la consommation de 45 paramètres alimentaires identifiés dans la littérature et retenus pour leur association avec 6 biomarqueurs de l'inflammation. Des scores inflammatoires ont été déterminés pour chacun des 45 paramètres, dont le total estime l'apport inflammatoire de l'alimentation globale (**Tableau 6**) (157). L'association entre le DII et les maladies chroniques a été largement explorée, suggérant notamment des effets néfastes pour l'infarctus du myocarde, la mortalité toutes causes confondues et par cancers (158). Plusieurs autres scores existent et tous ont pour objectif de mesurer l'inflammation apportée par l'alimentation, qui est ensuite exploitée pour explorer ses effets sur la santé.

Tableau 6 : Scores inflammatoires des 45 paramètres alimentaires inclus dans le Dietary Inflammatory Index (DII®). Étude de développement du DII, Columbia, SC, USA, 2011-2012 (157).

Paramètres alimentaires	Score inflammatoire	Paramètres alimentaires	Score inflammatoire
Alcool (g)	-0,278	Gingembre (g)	-0,453
Acides gras mono-insaturés (g)	-0,009	Isoflavones (mg)	-0,593
Acides gras n-3 (g)	-0,436	Magnésium (mg)	-0,484
Acides gras n-6 (g)	-0,159	Oignon (g)	-0,301
Acides gras polyinsaturés (g)	-0,337	Poivre (g)	-0,131
Ail (g)	-0,412	Protéines (g)	0,021
Anthocyanidines (mg)	-0,131	Romarin (mg)	-0,013
β-carotène (μg)	-0,584	Safran (g)	-0,140
Caféine (g)	-0,110	Sélénium (μg)	-0,191
Carbohydrate (g)	0,097	Thé noir/vert (g)	-0,536
Cholestérol (mg)	0,110	Thym/origan (mg)	-0,102
Curcuma (mg)	-0,785	Vitamine A (RE)	-0,401
Energie (Kcal)	0,180	Vitamine B1 ou thiamine (mg)	-0,098
Eugénol (mg)	-0,140	Vitamine B2 ou riboflavine (mg)	-0,068
Fer (mg)	0,032	Vitamine B3 ou niacine (mg)	-0,246
Fibres (g)	-0,663	Vitamine B6 (mg)	-0,365
Flavan-3-ol (mg)	-0,415	Vitamine B9 ou acide folique (μg)	-0,190
Flavones (mg)	-0,616	Vitamine B12 (μg)	0,106
Flavonols (mg)	-0,467	Vitamine C (mg)	-0,424
Flavonones (mg)	-0,250	Vitamine D (μg)	-0,446
Graisses saturées (g)	0,373	Vitamine E (mg)	-0,419
Graisses totales (g)	0,298	Zinc (mg)	-0,313
Graisses Trans (g)	0,229		

Pour mieux étayer la construction de ce type de score, j'ai contribué à la rédaction d'un état de l'art sur la création des profils/index inflammatoires en collaboration avec V. Chuy et C. Féart au cours de ma thèse. Ce travail a abouti à la publication d'un article que je signe en 1<sup>er</sup> auteur, dans la revue *Pratiques en Nutrition*, intégré au sein d'un dossier sur l'inflammation métabolique paru en janvier 2024 (présenté en **Annexe II**).

#### Régime inflammatoire et dépression chez les personnes âgées

D'une part, Matison *et al.* ont également regroupé les résultats de 3 études examinant l'association entre un régime inflammatoire mesuré *a priori* et la dépression chez des personnes âgées de 50 ans et plus (143). L'adhérence au régime inflammatoire était estimée à l'aide du DII ou d'un dérivé (alternative DII), et la combinaison des résultats rapportait une association significative : les plus forts adhérents à ce régime avaient un risque plus élevé de développer une dépression (auto-déclarée ou identifiée à l'aide de l'échelle CES-D) par rapport aux plus faibles adhérents (RC=1,33, IC à 95 %=[1,04 ; 1,70]). Une 4<sup>ème</sup> étude était également citée, mais n'a pas été incluse dans la combinaison des résultats car celle-ci estimait l'adhérence à un régime inflammatoire *a posteriori* à l'aide d'une Régression de Rangs Réduits (RRR) en utilisant 3 biomarqueurs inflammatoires comme indicateurs d'intérêt (CRP, IL-6 et récepteur du TNF- $\alpha$ ) et 39 groupes d'aliments mesurés par un FFQ comme prédicteurs. Dans cette étude basée sur 43 685 femmes suivies pendant 12 ans et âgées de 62,6 ans (+/-6,9) en moyenne à l'inclusion, Lucas *et al.* observaient aussi un risque plus élevé de développer une dépression (diagnostic auto-déclaré et/ou prise d'un antidépresseur) pour les plus fortes adhérentes par rapport aux plus faibles (Risque Relatif (RR)=1,41, IC à 95 %=[1,22 ; 1,63], pour le plus haut quintile par rapport au plus faible, p-valeur de la tendance<0,001) (159).

D'autre part, dans l'étude supplémentaire identifiée basée sur 3 206 Espagnols âgés de plus de 60 ans suivis entre 2 et 3 ans, Bizzozero-Peroni *et al.* observaient qu'une adhérence plus élevée au DII (mesurée à l'aide d'un historique alimentaire comprenant 880 aliments et adapté à une population espagnole) était associée à un risque plus élevé de développer une dépression par rapport à une plus faible adhérence (RC=2,07, IC à 95 %=[1,01 ; 3,13], pour le dernier quartile (Q) Q4 par rapport au premier Q1) (146).

Ces résultats mettent en évidence le potentiel effet délétère d'un régime inflammatoire sur la dépression chez les personnes âgées.

#### 1.4.1.3. Le régime occidental ou « Western diet »

##### Définition du régime occidental

En opposition au régime méditerranéen, le régime occidental ou *Western diet*, est caractérisé par une consommation élevée de produits gras, transformés, salés, sucrés, frits, de céréales raffinées, de viandes rouges et de produits laitiers à haute teneur en matières grasses. En effet, les progrès technologiques combinés aux changements de modes de vie, dans les sociétés occidentales initialement, puis progressivement dans de nombreuses régions du monde, ont entraîné des modifications dans notre façon de s'alimenter, laissant émerger ce régime alimentaire au détriment d'une alimentation plus

traditionnelle. Par ailleurs, une adhérence plus élevée à ce régime alimentaire a été largement associée à des risques plus élevés de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et les cancers (160,161).

#### Régime occidental et dépression chez les personnes âgées

Dans sa méta-analyse, Matisson *et al.* citaient également 7 études qui s'intéressaient au lien entre l'adhérence à un régime occidental et le risque de dépression chez les personnes âgées : 5 études mesuraient une alimentation de type occidental *a posteriori*, 1 étude utilisait la proportion d'aliments ultra-transformés dans le régime alimentaire et 1 étude mesurait un régime occidental *a priori*. Les auteurs concluaient à ce qu'une plus forte adhérence à ce type de régime était associée à un risque plus élevé de développer une dépression (auto-déclarée, identifiée par la CES-D ou la GDS, et/ou traitée), par rapport à une plus faible adhérence (RC=1,15, IC à 95 %=[1,04 ; 1,26], p=0,005) (143). Parmi les études incluses, deux retrouvaient des résultats significatifs lorsqu'elles étaient isolées. Ainsi, en se basant sur 3 486 Anglais âgés de 47 à 67 ans (55,6 ans en moyenne), Akbaraly *et al.* avaient identifié une alimentation de type occidental *a priori* avec une Analyse en Composantes Principales (ACP) (mesurée à l'aide d'un FFQ comprenant 127 items), qui était caractérisée par une consommation élevée de desserts sucrés, chocolats, aliments frits, charcuterie, tourtes, céréales raffinées, produits laitiers à haute teneur en matières grasses et condiments. Une plus forte adhérence à ce profil occidental était associée à un risque plus élevé de développer une dépression (CES-D-20>15) au cours de 5 ans de suivi (RC=1,69, IC à 95 %=[1,10 ; 2,60] pour les plus forts adhérents par rapport aux plus faibles en T) (162). Enfin, dans la 2<sup>nd</sup>e étude basée sur 13 620 Français âgés de 49 à 86 ans, Adjibade *et al.* observaient qu'une consommation plus élevée d'aliments ultra transformés dans la consommation globale selon la classification NOVA (mesurée à l'aide de 3 rappels des 24 heures) était associée à un risque plus élevé de développer une dépression (CES-D-20≥17 pour les hommes et ≥23 pour les femmes) au cours de 9 ans de suivi (HR=1,26, IC à 95 %=[1,15 ; 1,38] pour une augmentation de 10 %) (163).

Ces études évoquent ici aussi un potentiel effet délétère d'un régime occidental sur la dépression chez les personnes âgées.

#### 1.4.1.4. Autres régimes « sains »

##### Régimes sains et dépression chez les personnes âgées

Tout d'abord, parmi les autres études citées par Matisson *et al.*, 8 s'étaient intéressées à un régime « sain » à partir de méthodes *a priori* ou *a posteriori*, et les résultats combinés ne retrouvaient pas de différence significative entre ce type d'alimentation et le risque de dépression (auto-déclarée, identifiée par la CES-D ou la GDS et/ou traitée). Ensuite, 5 études avaient examiné des régimes plus spécifiques qui ne permettaient pas de les combiner.

Enfin, Wu *et al.* avaient exploré l'association entre des régimes alimentaires qualifiés de « sains » et le risque de dépression chez les personnes âgées (≥65 ans) et avaient combiné les résultats d'un essai contrôlé randomisé (ECR), de 12 études transversales et de 6 études longitudinales (dont 4 qui étaient

communes avec la méta-analyse de Matisson *et al.*) (144). Ainsi, à partir de ces études, les auteurs concluaient qu'une plus forte adhérence à un régime alimentaire « sain » était associée à un moindre risque de dépression auto-déclarée et/ou traitée (RC=0,85, IC à 95 %=[0,78 ; 0,92], p<0,001). Parmi ces régimes sains, le régime méditerranéen mesuré *a priori* était le plus exploré (dans 11 études), et tous les régimes alimentaires examinés étaient principalement caractérisés par de fortes consommations de légumes, fruits, légumineuses/haricots/soja et poisson.

Ainsi, quelle que soit la manière de les définir, les régimes « sains » sembleraient avoir un potentiel effet protecteur sur le risque de dépression chez les personnes âgées, avec comme composantes communes de plus fortes consommations de fruits, légumes, légumineuses et poisson.

#### 1.4.1.5. Profils nutritionnels

L'approche par profil a déjà été exploitée plus spécifiquement à travers des apports en nutriments, mais les études sont plus rares. Une recherche approfondie dans la littérature nous a permis d'identifier 2 études transversales chez les personnes âgées, que nous détaillons ci-dessous par l'absence d'études longitudinales.

#### Profils nutritionnels et dépression chez les personnes âgées

En se basant sur 982 Japonais âgés de 65 ans et plus, Yokoyama *et al.* observaient qu'un score plus élevé (une adhérence plus élevée) à un profil alimentaire varié était associé à de plus faible prévalence de dépression (GDS<6) (164). Ce score était identifié par une méthode RRR réalisée sur 52 aliments et boissons, représentant les prédicteurs, recueillis à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents alimentaires (*Brief diet history questionnaire* (BDHQ)). Les variables réponses associées étaient 6 nutriments d'intérêt (folates, vitamine C, magnésium, calcium, fer et zinc), dont les quantités étaient estimées à l'aide de tables de composition japonaises. Le profil identifié (1<sup>er</sup> profil, expliquant 7,4 % de la variation des consommations alimentaires, et 74,7 % de la variation des apports en nutriments) était plus précisément caractérisé par des apports plus élevés en tous les nutriments et par une consommation élevée de poisson, de produits à base de soja, de pommes de terre, la plupart des légumes, les champignons, les algues, les fruits et le thé vert, et par une faible consommation de riz.

Dans la 2<sup>de</sup> étude, Tanprasertsuk *et al.* s'intéressaient plus particulièrement aux concentrations de multiples nutriments dans le tissu cérébral en post mortem (165). Ainsi les concentrations cérébrales de caroténoïdes, vitamines et acides gras étaient mesurées chez 47 individus centenaires décédés (âge moyen au décès 102 ans), et des profils nutritionnels étaient identifiés à partir d'une ACP. Chez les 23 sujets non déments, une corrélation significative était observée entre un profil caractérisé par des hautes concentrations cérébrales de caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine,  $\beta$ -cryptoxanthine,  $\beta$ -carotène et lycopène) et de plus faibles scores de dépression (selon la GDS mesurée moins d'un an avant le décès).

Comme les nutriments ne sont pas consommés de manière individuelle mais au sein d'une matrice alimentaire, des effets nutritionnels synergiques, ou au contraire, antagonistes, peuvent opérer.



L'approche par profil à travers les nutriments semble donc pertinente en relation avec la dépression, mais aucune étude longitudinale l'utilisant n'a été identifiée en population âgée.

*Synthèse des études : profils alimentaires et dépression*

Pour résumer les résultats les plus pertinents de ces études chez les personnes âgées :

- i) Une plus forte adhérence à un régime inflammatoire, ainsi qu'à un régime occidental, serait indépendamment associée à un risque plus élevé de développer une dépression ;
- ii) Une association est fortement suggérée entre une plus forte adhérence à un régime méditerranéen et un plus faible risque de développer une dépression mais les résultats ne sont pas toujours concordants, d'autant qu'une seule étude a été menée auprès d'une population du bassin méditerranéen ;
- iii) Une plus forte adhérence à des régimes « sains » - principalement basés sur les fréquences de consommation de fruits, légumes, légumineuses et poisson - serait potentiellement associée à un moindre risque de développer une dépression, mais d'autres études doivent être menées pour le confirmer ;
- iv) Les résultats ne sont pas suffisants et des études longitudinales doivent être menées pour pouvoir conclure sur les potentiels effets de profils nutritionnels sur le risque de dépression.

Il est intéressant de noter que les régimes identifiés dans ces études comme à moindre risque de dépression ont des composantes communes - fruits, légumes, légumineuses et poisson - et ce sont également les composantes manquantes des régimes à plus haut risque de dépression (régime occidental et régime inflammatoire). La majorité des études suggère donc des pistes de recherche sur des aliments caractéristiques de ces régimes pour leur potentiel préventif face à la dépression. C'est ainsi que certains aliments ont par ailleurs été explorés de manière isolée dans le contexte de dépression.

## 1.4.2. Consommations alimentaires et dépression

Comme vu précédemment, la consommation de certains aliments a été suggérée pour leurs potentiels effets bénéfiques sur la dépression, notamment certains aliments cités par leur présence au sein des régimes « sains », mais également d'autres mis en évidence indépendamment (noix, thé et café). Dans cette partie, la littérature étant abondante, nous résumerons donc uniquement les résultats chez les personnes âgées. Les études retenues exploraient l'association entre la consommation de fruits, légumes, poisson, noix, thé et café, et le risque de dépression.

### 1.4.2.1. Consommation de fruits et légumes

Tout d'abord, parmi les aliments au cœur des régimes qualifiés de « sains », les fruits et légumes ont été largement explorés indépendamment pour leurs bénéfices sur la santé, notamment en relation avec la dépression, et se retrouvent au centre de la plupart des recommandations nutritionnelles, comme en France au sein du PNNS, dans lequel il est préconisé d'adopter une consommation de minimum 5 fruits et/ou légumes par jour (166). Par ailleurs, ce sont des aliments naturels représentant les principales sources de polyphénols et caroténoïdes, des phytonutriments connus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (135,167).

À titre d'exemple, dans une méta-analyse, Saghafian *et al.* avaient rassemblé en 2018 les études transversales et longitudinales sur l'association entre consommation de fruits et légumes, et dépression ou risque de dépression, provenant de populations hétérogènes (168). Ils avaient notamment inclus 4 études longitudinales chez les personnes âgées, dont 2 études qui observaient des associations significatives.

Dans la 1<sup>ère</sup> étude réalisée auprès de 69 854 femmes Colombiennes âgées de 50 à 79 ans, Gangwisch *et al.* constataient qu'une consommation plus élevée de fruits (hors jus), et de légumes (mesurée à l'aide d'un FFQ comportant 148 items), étaient indépendamment associées à des risques réduits de 12 % de développer une dépression (identifiée par l'échelle de dépression de Burnam) au bout de 3 ans (RC=0,88, IC à 95 %=[0,79 ; 0,99], pour le Quintile 5 vs Quintile 1, résultats identiques pour les fruits et les légumes) (169). Dans cet échantillon, les médianes de consommation des fruits étaient de 0,25 et 2,33 portions/jour pour le Quintile 1 et le Quintile 5 respectivement, et celles de la consommation de légumes étaient de 1,00 et 3,75 portions/jour pour le Quintile 1 et le Quintile 5 respectivement.

Dans la 2<sup>nde</sup> étude réalisée auprès de 6 271 femmes Australiennes âgées de 55,5 ans en moyenne à l'inclusion, Mhrshahi *et al.* observaient qu'une consommation quotidienne  $\geq 2$  fruits était associée à un risque réduit de 14 % de développer une dépression au cours de 6 ans de suivi (RC=0,86, IC à 95 %=[0,79 ; 0,95] par rapport à une consommation  $< 2$ ) (170). Une consommation quotidienne de 2 à 4 portions de légumes était également associée à un risque réduit de 20 % de développer une dépression (RC=0,80, IC à 95 %=[0,66 ; 0,97] par rapport à une consommation  $\leq 1$ ), mais ce n'était pas significatif pour une consommation quotidienne  $\geq 5$  portions (RC=0,83, IC à 95 %=[0,62 ; 1,10] par rapport à une consommation  $\leq 1$ ). Les consommations de fruits et légumes étaient mesurées à partir de deux questions

ouvertes portant sur la fréquence de consommation quotidienne, l'une sur les fruits et l'autre sur les légumes, et la dépression était définie pour un score  $\geq 10$  à une version courte de l'échelle CES-D. Finalement, ces deux études chez les personnes âgées ont été menées auprès de femmes uniquement et méritent d'être complétées par d'autres études s'intéressant aux deux sexes.

Parmi les 2 autres études identifiées par Saghafian *et al.*, et dont les résultats étaient non significatifs, la 1<sup>ère</sup> explorait l'association à travers des profils alimentaires auprès d'une population de 7 588 femmes Australiennes âgées de 50 à 55 ans suivies pendant 3 ans. Un profil caractérisé par des consommations de fruits avait été identifié, qui n'était cependant pas associé au risque de développer une dépression au cours du suivi (155). Enfin, dans la dernière étude basée sur 1 171 Chinois âgés de 78,3 ans (+/-6,6) en moyenne et suivis 36 mois, une consommation quotidienne de légumes n'était pas associée à la dépression (GDS $\geq 8$ ) par rapport à une absence de consommation, dont les effectifs étaient relativement faibles (28 non consommateurs) (171).

#### 1.4.2.2. Consommation de poisson

Un autre aliment central des régimes sains, le poisson, est également présent dans les recommandations françaises avec une préconisation de consommation bihebdomadaire dès le plus jeune âge (133,166). En effet, il représente la principale source d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, nutriment nécessaire au bon développement cérébral, à la neuroplasticité et à la neuroprotection (172). Les résultats de nombreuses études en population générale vont en faveur d'un effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de dépression (173). Cependant, les résultats des études chez les personnes âgées ne sont pas toujours concordants. Par exemple, se basant sur 1 181 Japonais âgés de 63 à 82 ans (73 ans en moyenne) au dernier suivi au bout de 15 ans, Matsuoka *et al.* avaient rapporté qu'un individu appartenant au Q3 de la consommation de poisson avait un risque réduit de 56 % de développer une dépression par rapport à un individu du Q1 (RC=0,44, IC à 95 %=[0,23 ; 0,84], Q3 vs Q1), mais ce n'était pas significatif pour un individu appartenant au Q4 (RC=0,73, IC à 95 %=[0,41 ; 1,28], Q4 vs Q1) (174). La consommation de poisson était estimée à partir de deux FFQ comportant 147 items (dont 19 poissons et fruits de mer), administrés en 1995 et 2000, et divisée en Q : les individus appartenant au Q1 avait une médiane de consommation quotidienne de 57,2 g, ceux du Q2 de 83,8 g, ceux du Q3 de 111,1 g et ceux du Q4 de 152,6 g. Enfin, la dépression était définie par un score CES-D $\geq 16$  et/ou un score PHQ-9 $\geq 10$ , et mesurée en 2014-2015.

#### 1.4.2.3. Consommation de noix

Parmi les autres aliments mis en évidence, les oléagineux, et notamment les noix, qui sont une autre grande source d'acides gras polyinsaturés oméga-3, sont également suggérées pour leurs potentiels effets bénéfiques face à la dépression (175).

Fernandez-Rodriguez *et al.* ont récemment identifié les études sur le sujet (en 2021), et se sont particulièrement focalisés sur les populations âgées de 65 ans et plus en se basant sur 2 cohortes espagnoles (suivis moyens de 2,6 ans), les Seniors-ENRICA SE-I et SE-II à deux périodes différentes

(2010-2013 pour la SE-I et 2017-2019 pour la SE-II). La consommation de noix était estimée en grammes par semaine à l'aide d'un questionnaire sur l'historique alimentaire comportant 20 types de noix, et une auto-déclaration de dépression et/ou la prise d'un traitement antidépresseur définissait la dépression. Des analyses transversales et longitudinales ont été réalisées et en résultaient des conclusions similaires : une plus forte consommation de noix était associée à une réduction du risque de dépression (RC des analyses longitudinales=0,90, IC à 95 %=[0,41 ; 1,38] et RC=0,66, IC à 95 %=[0,35 ; 0,97] pour des consommations hebdomadaires comprises entre 1 et 3, et  $\geq 3$  portions respectivement, par rapport à une consommation <1 portion) (176).

#### *1.4.2.4. Consommation de thé et café*

Plus récemment, les études se sont concentrées sur la consommation de boissons telles que le thé (plus particulièrement le thé vert) et le café, qui sont deux grandes sources de polyphénols connus pour leur potentiel effet antioxydant (177,178).

Plusieurs études chez les personnes âgées ont déjà été menées sur la consommation de thé. Toutes ont conclu qu'une consommation plus élevée était associée à un moindre risque de développer une dépression (mesurée avec la CES-D-10, la SDS ou la GDS) pour une consommation quotidienne (entre 1 et 3 tasses en fonction des études) par rapport à une absence de consommation, et ce, quel que soit le type de thé consommé. Cependant, toutes ces études identifiées ont été conduites auprès de populations orientales où la consommation de thé est une habitude culturelle, limitant la généralisation de ces résultats (179–182).

Des associations entre une consommation plus élevée de café et un risque réduit de dépression étaient observées dans des populations âgées, comme dans une étude longitudinale menée auprès de 263 923 américains âgés de 50 à 71 ans à l'inclusion et suivis 5 ans, qui rapportait qu'une consommation quotidienne d'au moins 4 tasses de café (mesurée à l'aide d'un FFQ) était associée à un risque réduit de 9 % de développer une dépression (diagnostic auto-déclaré) par rapport à une absence de consommation (RC=0,91, IC à 95 %=[0,84 ; 0,98]) (183).

Les études épidémiologiques observant des effets potentiels des consommations alimentaires de fruits, légumes, poisson, oléagineux, thé et café sur la dépression sont donc relativement nombreuses en population générale, mais un peu plus rares dans les populations âgées avec des résultats qui ne sont pas toujours concordants.

Pour résumer, les **fruits**, les **légumes**, le **poisson**, les **noix**, le **thé** et le **café** sont des aliments potentiellement intéressants dans la prévention de la dépression chez la personne âgée, et dont des consommations plus élevées étaient individuellement associées à des risques réduits de dépression dans cette population.

Par ailleurs, ces aliments sont les principales sources de nutriments essentiels mis en lumière pour leurs potentiels bénéfiques sur le cerveau : des acides gras polyinsaturés (oméga-3), des vitamines, des minéraux et oligo-éléments, des polyphénols et des caroténoïdes (135,167,184,185).

### 1.4.3. Nutriments et dépression

Dans cette partie, après avoir défini brièvement les nutriments candidats face à la dépression, nous décrivons les résultats les plus récents en population générale pour chaque nutriment avant de détailler les résultats principaux des études menées en population âgée, excepté pour les acides gras, pour qui la littérature était suffisamment étayée chez les personnes âgées.

#### 1.4.3.1. Acides gras polyinsaturés

Parmi les acides gras, les acides gras polyinsaturés sont notamment connus pour leurs effets bénéfiques sur la santé. Certains acides gras sont essentiels, comme l'acide linoléique (AL ou LA en anglais) ou  $\alpha$ -linoléique (ALA), car ils ne peuvent pas être synthétisés par voie endogène et doivent donc nécessairement être apportés par l'alimentation. Les grands groupes d'acides gras polyinsaturés se distinguent par la position de leur première double liaison : par exemple, pour les oméga-3, elle est présente sur le 3<sup>ème</sup> atome de carbone et pour les oméga-6, sur le 6<sup>ème</sup>. L'ALA est l'acide gras précurseur des acides gras oméga-3, permettant notamment la synthèse des acides eicosapentaénoïque (EPA), docosahexaénoïque (DHA) et docosapentaénoïque (DPA) (**Figure 7**). Il est retrouvé en grande quantité dans certaines huiles végétales (colza, noix et soja). L'AL est quant à lui l'acide gras précurseur des acides gras oméga-6, et notamment de l'acide arachidonique (AA) (**Figure 7**). L'AL est retrouvé en abondance dans d'autres huiles végétales (pépins de raisin, tournesol et bourrache). Les oméga-3 sont connus pour les bénéfices sur la santé, et sont nécessaires au bon fonctionnement du système nerveux, du cerveau et de la rétine. Les oméga-6 assurent quant à eux le bon fonctionnement de notre système immunitaire et de la coagulation sanguine. Ces deux familles d'acides gras sont métabolisées par les mêmes enzymes et sont donc en concurrence. Un ratio oméga-6/oméga-3 apporté par l'alimentation inférieur à 4 est actuellement recommandé, alors qu'il serait proche du double chez les individus suivant des habitudes alimentaires occidentales (129,186–188).

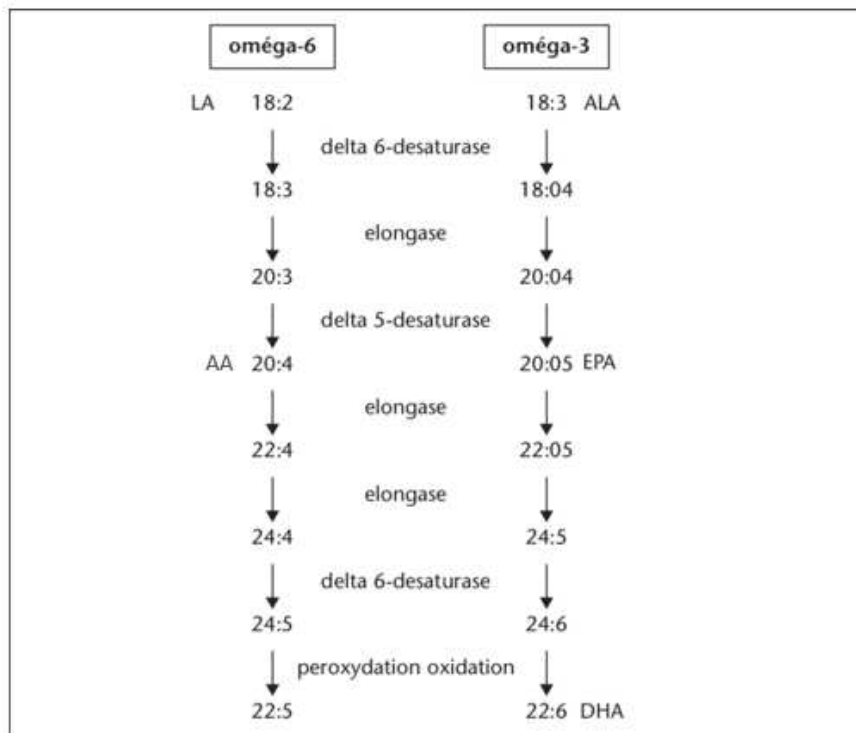


Figure 7 : Formations des acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 dérivés de leurs précurseurs (188)

### Acides gras polyinsaturés et dépression chez les personnes âgées

Dans la littérature, les acides gras étaient parmi les nutriments les plus explorés en relation avec le risque de dépression à travers différentes mesures (un composé spécifique ou les acides gras polyinsaturés totaux par exemple), mais leur lien n'était pas toujours concluant.

Ainsi, parmi 4 études de cohorte en population âgée, dans une 1<sup>ère</sup> étude basée chez 1 466 Australiens suivis 5 ans, Lai *et al.* observaient une association significative entre un apport plus élevé en acides gras polyinsaturés à longues chaînes oméga-3 (estimé à l'aide d'un FFQ et de la base de données américaine du département de l'agriculture (USDA)) et un risque plus faible de symptômes dépressifs (selon l'échelle CES-D-20) ( $\beta = -0,276$ , IC à 95 % =  $[-0,447 ; -0,105]$ , pour le Q4 vs Q1) (189). Les apports en acides gras n'étaient pas détaillés en fonction des quartiles par les auteurs, ne permettant pas d'interpréter en termes de quantités correspondantes.

Dans une 2<sup>nde</sup> étude basée chez 1 191 Japonais âgés en moyenne de 73 ans et suivis 15 ans, Matsuoka *et al.* observaient plus spécifiquement des associations significatives non linéaires entre des apports plus élevés en acides gras oméga-3 EPA et DPA et des risques plus faibles de dépression (RC = 0,54, IC à 95 % =  $[0,30 ; 0,99]$ , Q2 vs Q1 pour l'EPA, et RC = 0,42, IC à 95 % =  $[0,22 ; 0,81]$ , Q3 vs Q1 pour le DPA) (174). Les apports en EPA et DPA étaient estimés à l'aide d'un FFQ et de la table de composition japonaise en acides gras, et la dépression était diagnostiquée par un psychiatre à l'aide du DSM-IV. La médiane de l'apport en EPA était de 200 et 308 mg/jour pour les individus appartenant au Q1 et Q2

respectivement, et celle de l'apport en DPA était de 67 et de 123 mg/jour pour les individus appartenant au Q1 et Q3 respectivement.

Une 3<sup>ème</sup> étude de Kyrosis *et al.*, basée sur 610 Grecs suivis 13 ans, observait une association significative entre un apport plus élevé en acides gras mono-insaturés totaux (mesuré à l'aide d'un FFQ et d'une table de composition adaptée à la population grecque) et un plus faible risque de symptômes dépressifs (selon la GDS) ( $\beta = -0,55$ , IC à 95 % = [-1,04 ; -0,06] pour une augmentation d'un écart type spécifique au sexe, soit 19,4 g/jour pour un homme et 17,7 g/jour pour une femme) (190). Dans l'autre sens, les auteurs observaient une association significative entre un apport plus élevé en acides gras polyinsaturés totaux et un risque plus élevé de symptômes dépressifs ( $\beta = 0,30$ , IC à 95 % = [0,03 ; 0,60] pour une augmentation d'un écart type spécifique au sexe, soit 8,3 g/jour pour un homme et 6 g/jour pour une femme).

Enfin, dans la dernière étude basée sur 6 225 femmes Américaines suivies en moyenne 7,5 ans, Persons *et al.* n'observaient pas d'association significative entre i) des apports plus élevés en EPA et DHA (mesurés à l'aide d'un FFQ), et ii) des niveaux membranaires (sur les globules rouges) plus élevés d'EPA, DHA et ALA combinés, et le risque de dépression (identifiée par l'échelle de Burnam, qui combine la CES-D et la Diagnostic Interview Schedule) (191).

Les populations d'étude hétérogènes, combinées aux différences de design et d'expositions peuvent expliquer ces divergences de résultats qui ne permettent pas de conclure. De nombreux essais contrôlés randomisés (ECR) ont également exploré les potentiels effets préventifs ou thérapeutiques des acides gras polyinsaturés oméga-3 chez les personnes âgées : deux méta-analyses regroupant les résultats de 9 et 6 ECR concluaient toutes les deux en faveur d'un effet thérapeutique significatif d'une complémentation en oméga-3  $\geq 1$  g par jour sur les symptômes dépressifs (mesurés à l'aide de différentes échelles de dépression), mais n'observaient pas d'effet préventif (192,193).



Les études en population générale sont nombreuses à suggérer de potentiels effets bénéfiques des acides gras, et plus spécifiquement polyinsaturés à longue chaîne oméga-3, sur le risque de dépression.

Chez les personnes âgées, les résultats des études longitudinales ne sont pas toujours concordants :

- Une étude observait une association significative entre des apports plus élevés en acides gras polyinsaturés à longues chaînes oméga-3 et un risque plus faible de dépression ;
- Une étude observait des associations significatives non linéaires entre des apports plus élevés en EPA et en DPA, et de plus faibles risques de dépression ;
- Une étude observait des associations significatives entre des apports plus élevés en acides gras mono-insaturés et un risque plus faible de dépression, et dans l'autre sens, entre des apports plus élevés en acides gras polyinsaturés et un risque plus élevé de dépression ;
- Une étude n'observait pas d'association significative entre les apports en EPA et DHA, ou les concentrations sur les membranes des globules rouges en EPA + DHA + ALA, et le risque de dépression.

Enfin, deux méta-analyses d'ECR concluaient en faveur d'un effet thérapeutique d'une complémentation en oméga-3  $\geq 1$  g par jour sur les symptômes dépressifs, mais n'observaient pas d'effet préventif.

Un bref tableau récapitulatif de l'ensemble des études identifiées et citées sur le lien entre acides gras polyinsaturés et dépression auprès des personnes âgées est présenté ci-dessous (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Synthèse des études de l'association entre acides gras poly-insaturés et dépression chez les personnes âgées

Auteurs (Année)	Type d'étude	Population(s) d'étude	Mesure exposition / évènement	Résultats
Lai <i>et al.</i> 2016 (189) Australie	Étude longitudinale	N=2 035 individus 55-85 ans 52% de femmes de la Hunter Community Study Suivis 5 ans	Analyse sur 1 466 individus Apports en <b>acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes</b> : FFQ et base de données USDA  Symptômes dépressifs : CES-D	Chez les femmes Résultats non significatifs  Chez les hommes Q4 vs Q1 $\beta = -0,276 [-0,447 ; -0,105]$
Matsuoka <i>et al.</i> 2017 (174) Japon	Étude longitudinale	N=1 191 individus Âge moyen 73 ans 60 % de femmes Suivis 15 ans	Apports en AGPI n-3, <b>EPA</b> , DHA, EPA+DHA, <b>DPA</b> , ALA, AGPI n-6, LA et AA et le rapport AGPI n-3/n-6 de l'alimentation : FFQ et table de composition alimentaire japonaise en acides gras  Dépression : diagnostiquée par un psychiatre à l'aide du DSM-IV	EPA vs Q1 <b>Q2 RC= 0,54 [0,30 ; 0,99]</b> Q3 RC=0,61 [0,34 ; 1,10] Q4 RC= 0,79 [0,45 ; 1,37]  DPA vs Q1 Q2 RC= 0,69 [0,39 ; 1,22] <b>Q3 RC=0,42 [0,22 ; 0,81]</b> Q4 RC= 0,87 [0,50 ; 1,49]
Kyrosis <i>et al.</i> 2009 (190) Grèce	Étude longitudinale	N=610 individus Cohorte EPIC ≥60 ans 61,6 % de femmes Suivis 13 ans	Apports en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés : FFQ et une table de composition grecque  Symptômes dépressifs : GDS	Acides gras monoinsaturés totaux + 1 écart type (équivalent à 19,4g/jour pour un homme et 17,7g/jour pour une femme) $\beta = -0,55 [-1,04 ; -0,06]$  Acides gras polyinsaturés totaux + 1 écart type (équivalent à 8,3g/jour pour un homme et 6g/jour pour une femme) $\beta = 0,30 [0,03 ; 0,60]$
Persons <i>et al.</i> 2014 (191) États-Unis	Étude longitudinale	N=6 225 femmes 63-81 ans Suivies 7,5 ans en moyenne	Apports en EPA et DHA : FFQ  Niveaux sur les membranes des globules rouges en EPA, DHA et ALA	Résultats non significatifs

		Dépression : échelle de Burnam		
Bai <i>et al.</i> 2018 (192)	Revue systématique et méta-analyse d'ECR  9ECR	N=3 559 individus ≥60 ans  8 ECR mixtes 1 ECR féminin  Entre 2 mois et 40 mois	Complémentaiton en <b>acides gras polyinsaturés oméga-3</b> entre 300mg et 2 500mg/jour  Symptômes dépressifs : GDS, BDI, MADRS	Résultats poolés : Effet thérapeutique d'une intervention >à 1,5 g/jour acides gras polyinsaturés totaux sur les scores de dépression SMD= -0,43 [-0,82 ; -0,04]
Bae et al. 2018 (193)	Revue systématique et méta-analyse d'ECR  6 ECR	N=4 605 individus ≥65 ans Âge moyen 77 ans 81,5 % de femmes Entre 8 semaines et 6 mois  2 ECR sur population saine 4 ECR sur population pathologique	Complémentation en <b>EPA+DHA +/- ALA</b> (dans 1 étude) : Dose quotidienne moyenne 1,3 g/jour (entre 0,3 et 2,5 g).  Symptômes dépressifs ou dépression : CES-D, GDS, HDRS	Résultats poolés : Effet thérapeutique SMD= -0.94 [-1,37 ; -0,50]  Effet préventif non significatif SMD=0,12 [-0,05 ; 0,29]

---

AGPI : Acides gras polyinsaturés, ALA : Acide  $\alpha$ -linoléique, BDI : Beck depression Inventory, CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression, EPA : Acide docosapentaénoïque, DHA : Acide docosahexaénoïque, DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ECR : Essai contrôlé randomisé, EPA : Acide eicosapentaénoïque, FFQ : Food frequency questionnaire, GDS : Geriatric depression scale, HDRS : Hamilton depression rating scale, MADRS : Montgomery and Asberg Depression rating Scale, Q=Quartile, RC : Rapport de côtes, SMD : Différence moyenne standardisée, USDA : US Department of Agriculture

#### 1.4.3.2. Vitamines

Au sein des vitamines se distinguent les vitamines liposolubles et les vitamines hydrosolubles, présentées très succinctement ci-dessous, avec leurs principales fonctions et sources alimentaires (sans exhaustivité).

##### Les vitamines liposolubles

La **vitamine A** est composée du rétinol libre et estérifié issus de l'alimentation, mais peut également être synthétisée à partir de certains caroténoïdes (comme l' $\alpha$ -carotène, le  $\beta$ -carotène et la  $\beta$ -cryptoxanthine, détaillés plus loin). La vitamine A participe entre autres à la régulation de l'expression du génome et au fonctionnement du système immunitaire. Elle est principalement retrouvée sous forme de rétinol dans les produits d'origine animale, comme les abats, le jaune d'œuf et le beurre (133).

La **vitamine D** ou calciférol, est composée des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol). Cette vitamine est impliquée dans l'équilibre homéostatique du calcium et du phosphore, et dans la minéralisation des tissus. Les sources alimentaires de la vitamine D sont d'origine végétale pour la vitamine D2 (champignons et levures), et d'origine animale pour la vitamine D3 (principalement les poissons gras, l'huile de foie de morue et le jaune d'œuf). Les sources alimentaires de la vitamine D3 sont prédominantes par rapport à la D2, mais ne représentent pourtant que 20 % de l'apport en vitamine D, les 80 % restant étant synthétisés à partir de l'exposition au soleil. Plus précisément, les rayons ultra-violet B participent à la transformation d'un précurseur du cholestérol en prévitamine D3, elle-même synthétisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D ou 25(OH)D, forme circulante de la vitamine D. Une exposition au soleil d'au moins 15 à 20 minutes par jour est recommandée pour pallier à l'insuffisance en vitamine D, qui a été définie par l'OMS et l'ANSES comme un niveau plasmatique  $<20$  ng/mL de 25(OH)D (équivalent à 50 nmol/L) (133,194).

La **vitamine E** est composée de 4 tocophérols ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ ) et 4 tocotrienols ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ ), connus pour leurs importantes propriétés antioxydantes. Ses principales sources sont les huiles végétales, l'huile de foie de morue et certains fruits à coques (195).

La **vitamine K** est principalement composée de la phylloquinone (ou vitamine K1) et des ménaquinones (vitamine K2), qui participent à la coagulation et au métabolisme osseux. La vitamine K1 est retrouvée dans les légumes verts à feuilles et certaines huiles végétales alors que la vitamine K2 est retrouvée dans les produits d'origine animale (foie, viandes, jaune d'œuf) et les produits fermentés (196).

##### Les vitamines hydrosolubles

Les **Vitamines B** regroupent un ensemble de 8 vitamines aux fonctions très diverses (133).

La **vitamine B1** ou thiamine, participe essentiellement au métabolisme des glucides, acides aminés et lipides. La vitamine B1 est retrouvée dans les produits céréaliers complets, la viande et les oléagineux (133).

La **vitamine B2** ou riboflavine, est impliquée dans le métabolisme énergétique. Elle est principalement retrouvée dans les produits d'origine animale comme le foie, les produits laitiers et les œufs (133).

La **vitamine B3** ou niacine, intervient aussi dans le métabolisme énergétique, mais également dans celui des acides aminés, acides gras et dans le processus d'oxydoréduction. Ses principales sources alimentaires sont les produits d'origine animale (viandes, poissons et fruits de mer) et les céréales complètes (133).

La **vitamine B5** ou acide pantothénique, est impliquée dans la synthèse et le métabolisme des glucides, acides aminés et acides gras, et est nécessaire à la synthèse des protéines et de la coenzyme A. Elle est retrouvée dans la viande, le pain et les produits laitiers (133).

La **vitamine B6** participe à la synthèse des neurotransmetteurs et au métabolisme des acides aminés. Ses principales sources sont les céréales, les légumes amylicés (source d'amidon), les produits dérivés du soja, les fruits, les abats (foies) et le poisson (133).

La **vitamine B8** ou biotine, participe entre autres, à la synthèse des acides gras et à la néoglucogenèse. Elle peut être produite par le microbiote intestinal et elle est aussi retrouvée dans le foie, les œufs cuits, les champignons et certains fromages (133).

La **vitamine B9** est composé des folates (forme naturelle) et de l'acide folique (forme synthétique), qui a une meilleure biodisponibilité. La vitamine B9 participe notamment au métabolisme des acides aminés et à la division cellulaire. Ses principales sources sont les légumineuses, les légumes à feuilles et le foie (133).

La **vitamine B12** ou cobalamine, participe entre autres, au métabolisme de la vitamine B9 et aux fonctions neurologiques. Elle est synthétisée par les micro-organismes et est donc retrouvée dans le rumen, mais aussi dans la majorité des produits d'origine animale (abats, viandes, poissons, œufs et produits laitiers) (133).

La **vitamine C** ou acide ascorbique, intervient dans de nombreuses fonctions comme coenzyme mais également comme agent antioxydant. Ses principales sources sont les fruits (surtout le cassis et les agrumes) et les légumes (particulièrement le persil et le poivron rouge) (197).

Concernant la littérature sur les vitamines, quelques études ont exploré le potentiel effet des vitamines antioxydantes (vitamines A, C et E) sur le risque de dépression, mais la littérature est plus abondante sur le rôle des vitamines B et D dans cette maladie.

#### [Vitamines et dépression en population générale](#)

Deux méta-analyses d'études observationnelles en population générale (25 études chacune, >90 000 individus) concluaient à des associations significatives entre des apports plus élevés en vitamines A, C et E et un risque plus faible de dépression (198,199). Par ailleurs, en se focalisant sur les résultats de 7

ECR essentiellement à visée thérapeutique, une méta-analyse de Lee *et al.* concluait en faveur d'un effet significatif d'une complémentation en vitamine E sur les symptômes dépressifs, sans proposer de dose thérapeutique (200).

Les vitamines B examinées en relation avec la dépression étaient plus spécifiquement les vitamines B1, B2, B6, B9 et B12. Wu *et al.* avaient ainsi combiné les résultats de 18 études (dont 2 cohortes) sur ces vitamines B au sein d'une méta-analyse (à l'exception de la B9) et rapportaient que des apports individuels plus élevés en ces vitamines étaient associés à de plus faibles risques de dépression (201). D'un autre côté, en se basant sur 5 ECR dans une autre méta-analyse, Almeida *et al.* ne retrouvaient pas d'effets thérapeutiques significatifs d'une complémentation à court terme en vitamines B9 et B12 chez des adultes dépressifs traités par antidépresseurs (202). De plus, un ECR cité, mais non inclus dans les résultats d'Almeida et ses collègues, observait qu'une complémentation de 12 semaines en vitamines B6 (25 mg), B9 (2 mg d'équivalent acide folique) et B12 (0,5 mg), en plus d'un traitement antidépresseur, diminuait significativement le risque de rechute (203).

Les études longitudinales sur la vitamine D sont nombreuses et portent davantage sur la vitamine D circulante plutôt que sur l'apport par l'alimentation (compte tenu du % de l'apport représenté par l'alimentation). Ainsi, la combinaison de méta-analyses d'études en population générale au sein d'une méta-analyse parapluie de Musazadeh *et al.*, révélait que des niveaux plasmatiques plus élevés en vitamine D étaient associés à un risque plus faible de développer une dépression (204). Du côté thérapeutique, dans une méta-analyse récente (2024) regroupant les résultats de 18 ECR incluant 23 686 individus, Wang *et al.* ont conclu à un effet significatif thérapeutique d'une complémentation, ou d'une supplémentation (par définition, une dose plus importante que la complémentation qui ne rentre pas dans le même cadre réglementaire), en vitamine D sur les symptômes dépressifs en population générale, sans dose consensuelle (205).

#### Vitamines A, C et E et dépression chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, les études sur les vitamines A, C et E sont encore plus rares. Tout d'abord, Das *et al.* ont étudié l'association entre les apports en ces 3 vitamines et le risque de dépression en se basant sur une population masculine (n=657) âgée en moyenne de 81 ans (+/- 5 ans) et suivie 3 ans (156). Les apports en vitamines étaient mesurés à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents alimentaires et d'une base de données nutritionnelle australienne. Une unique association significative était observée pour la vitamine E, un apport plus faible (Q1, équivalent à < 7 mg/jour) étant significativement associé à un risque plus élevé de développer une dépression (score GDS $\geq$ 5) (RC=2,18, IC à 95 %=[1,05 ; 4,51], par rapport au Q4, équivalent à un apport de  $\geq$ 13,5 mg/jour). Les auteurs avaient aussi exploré les vitamines en continu et chaque diminution de 1 mg de l'apport en vitamine E était également associée significativement à une augmentation de 32 % du risque de symptômes dépressifs incidents (RC=1,32, IC à 95 %=[1,03 ; 1,70]).

Cependant, cette association n'était pas retrouvée dans une étude prospective basée dans une autre population d'Australiens suivis 5 ans menée par Lai *et al.*, entre la vitamine E (mesurée à l'aide d'un FFQ et de la base de données USDA) et les symptômes dépressifs mesurés avec l'échelle CES-D (189).

Concernant les niveaux plasmatiques, les études identifiées chez les personnes âgées étaient toutes transversales et essentiellement sur les vitamines A, C et E. Les auteurs de ces études concluaient soit en une absence d'association, soit en des niveaux plus faibles chez les individus déprimés (206,207).

#### Vitamines B et dépression chez les personnes âgées

Concernant les études de cohorte prospectives sur les vitamines B chez les personnes âgées, la plupart s'intéressait plus spécifiquement aux vitamines B6, B9 et B12, avec certains résultats concordants. Ainsi, en se basant sur 3 503 Américains (moyenne d'âge 74 +/- 6 ans), Skarupski *et al.* observaient que des apports plus élevés en vitamines B6 ou B12 (de l'alimentation mesurés à l'aide d'un FFQ, additionnés aux apports par une complémentation) étaient associés à de plus faibles risques de SD (CES-D-10 $\geq$ 4) sur un suivi moyen de 7 ans : chaque augmentation de 10 mg de l'apport total en vitamine B6 et de 10  $\mu$ g de l'apport total en vitamine B12 étaient significativement et indépendamment associées à une diminution de 2 % du risque de développement de symptômes dépressifs par an (208).

Dans une 2<sup>nd</sup>e étude basée sur 1 368 Canadiens (moyenne d'âge 74 +/- 4 ans) suivis 3 ans, Gougeon *et al.* rapportaient des associations similaires, mais uniquement chez les femmes pour la vitamine B6 et chez les hommes pour la vitamine B12 (209). Ainsi, les femmes appartenant au T3 de l'apport en vitamine B6 ( $\geq$ 1,7 mg/jour) avaient un risque réduit de 43 % de développer une dépression (RC=0,57, IC à 95 %=[0,39 ; 0,96] par rapport au T1 équivalent à  $\leq$ 1,3 mg/jour) et les hommes appartenant au T3 de l'apport en B12 ( $\geq$ 4,8  $\mu$ g/jour) avaient un risque réduit de 63 % de développer une dépression (RC=0,37, IC à 95 %=[0,18 ; 0,75] par rapport au T1 équivalent à  $\leq$ 3,2  $\mu$ g/jour). Cependant, l'association identifiée chez les femmes n'était plus observée lorsque l'apport énergétique total était pris en compte, mais elle persistait chez les hommes (RC=0,42, IC à 95 %=[0,20 ; 0,90]). Les apports en vitamines étaient mesurés à partir de 3 rappels des 24 heures consécutifs et d'une base de données nutritionnelle canadienne, et la dépression était identifiée par un score GDS $\geq$ 11 et/ou par la prise d'antidépresseur.

Enfin, dans une dernière étude longitudinale, Elstgeest *et al.* ne trouvaient pas d'association significative entre le niveau plasmatique en vitamine B12 et la dépression, identifiée par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou un traitement antidépresseur, en se basant sur 1 012 Néerlandais âgés de 65 ans et plus à l'inclusion et suivis 16 ans (210). Cependant, lorsque les auteurs se focalisaient sur les participants âgés de moins de 73,4 ans (la médiane), une augmentation d'un écart type de vitamine B12 (équivalent à 169 pmol/L) était significativement associée à un risque plus élevé de dépression (HR=1,36, IC à 95 %=[1,09 ; 1,70]).

Finalement, parmi 4 ECR identifiés sur les vitamines B, dont 1 à visée thérapeutique et 3 à visée préventive, aucun ne reportait d'association significative (211–214).

Tout d'abord, l'ECR thérapeutique avait été mené pendant 2 ans auprès de 900 participants âgés de 60 à 74 ans souffrant de détresse psychologique élevée. Les chercheurs exploraient plus spécifiquement à travers un plan factoriel l'effet de la combinaison d'une complémentation en vitamines B (400 µg/jour d'acide folique + 100 µg/jour de vitamine B12), d'une intervention de promotion de l'activité physique et de la connaissance en santé mentale. Au final, aucune des interventions n'avait eu d'effet sur les symptômes dépressifs (mesurés par l'échelle PHQ-9 à l'inclusion, à 6, 12 et 24 mois) (211).

Ensuite, parmi les 3 ECR à visée préventive, Ford *et al.* avaient plus précisément exploré l'effet d'une complémentation quotidienne en vitamine B6 (25 mg), acide folique (2 mg) et vitamine B12 (400 mg) sur les symptômes dépressifs (estimés avec la BDI) de 299 hommes âgés de 75 ans et plus et suivis pendant 2 ans (212). De Koning *et al.* avaient de leur côté étudié l'effet d'une complémentation en acide folique (400 µg/jour) et vitamine B12 (500 µg/jour) auprès de 2 919 personnes âgées de 65 ans et plus ayant une concentration en homocystéine  $\geq 12$  µmol/L sur les symptômes dépressifs (estimés avec la GDS-15) au bout de 2 ans (213). Enfin, Okereke *et al.* avaient exploré l'effet d'une complémentation en vitamine B6 (50 mg/jour), acide folique (2,5 mg/jour) et vitamine B12 (1 mg/jour) auprès de 4 331 femmes âgées de 63,6 ans en moyenne à l'inclusion et suivies 10 ans (suivi moyen=7 ans) sur le risque de dépression (estimée à 5 reprises au cours du suivi par le Mental Health Index et/ou diagnostiquée par un clinicien) (214).

#### Vitamine D et dépression chez les personnes âgées

Une étude de cohorte sur la vitamine D alimentaire a été identifiée chez les personnes âgées : en se basant sur 81 189 femmes Américaines âgées de 60 à 79 ans suivies 3 ans, Bertone-Johnson et ses collègues observaient une association significative entre des apports totaux plus élevés en vitamine D et un risque plus faible de développer une SD : les femmes ayant un apport en vitamine D  $\geq 400$  UI/jour avaient un risque réduit de 20 % de développer une SD au bout de 3 ans par rapport à celles ayant un apport  $< 100$  UI/jour (RC=0,80, IC à 95 %=[0,67 ; 0,95]) (215). L'apport en vitamine D total était mesuré à l'aide d'un FFQ croisé avec la base de données nutritionnelle de l'université du Minnesota (et prenait en compte les compléments alimentaires), et la SD était identifiée par l'échelle de Burnam (combinaison de la CES-D et la Diagnostic Interview Schedule) et/ou par la prise d'un antidépresseur.

Une étude de cohorte a également été identifiée uniquement sur la complémentation en vitamine D : en se basant sur 8 527 femmes Chinoises âgées de 60 ans et plus suivies un an, Wu *et al.* n'observaient pas d'association significative entre une complémentation en vitamine D auto-rapportée et un risque de dépression (définie par un score PHQ-9 $\geq 5$ ) (216).

Concernant la vitamine D circulante, dans une méta-analyse de 2013 menée par Anglin *et al.*, les résultats de 3 études de cohortes de populations âgées de 50 ans et plus avaient été combinés, concluant à une association significative entre un niveau plasmatique plus faible de vitamine D et un risque plus



élevé de développer une dépression, identifiée par un diagnostic clinique, par un score CES-D $\geq$ 16 ou par un score GDS $\geq$ 8) (217).

Li *et al.* avaient également conduit une méta-analyse en 2019 à partir de 6 études de cohortes de personnes âgées. La combinaison des études, regroupant plus de 16 000 participants âgés de 50 ans et plus, indiquait qu'une augmentation de 10 ng/mL de 25(OH)D était associée à un risque réduit de 12 % de développer une dépression (mesurée à partir de la GDS, la PHQ, la CES-D et à partir d'un diagnostic clinique) au cours d'un suivi allant jusqu'à 10 ans (218).

Enfin, une méta-analyse focalisée sur des ECR menée par Park *et al.* en 2023 avait été identifiée : à partir de 7 ECR incluant 4 385 participants âgés ( $\geq$  60 ans), les auteurs ne retrouvaient pas d'effet significatif d'une complémentation ou d'une supplémentation en vitamine D sur les symptômes dépressifs (219). Les études incluaient entre 77 et 2 012 participants, suivis entre 8 semaines et 5 ans, et provenant d'Iran, des Pays-Bas, du Royaume Unis, d'Australie (x2), des États-Unis ou de Grèce. Les complémentations/supplémentations en vitamine D variaient entre 800 UI/jour et 50 000UI/semaine, et les symptômes dépressifs étaient estimés par la GDS, la CESD, la DASS, le PHQ ou la 12-Item Short Form Survey.

Les études épidémiologiques longitudinales observant de potentiels effets des vitamines A, B, C, D et E sur le risque de dépression sont donc relativement nombreuses en population générale et des combinaisons d'ECR suggèreraient un effet thérapeutique d'une complémentaiton en vitamines D et E sur les symptômes dépressifs dans cette population.

Chez les personnes âgées, les études longitudinales sont plus rares :

- Une étude suggèrerait une association entre un apport plus élevé en vitamine E et un risque réduit de dépression tandis qu'une autre étude n'observait pas d'association significative ;
- Une étude sur les vitamines A et C n'observait pas d'association significative ;
- Trois études identifiées sur les vitamines B6, B9 et B12, observaient des résultats non concordants, et aucune ne s'intéressait aux autres vitamines B ;
- Les études sur la vitamine D étaient nombreuses, et des niveaux plasmatiques ou, des apports plus élevés étaient significativement associés à de plus faibles risques de dépression, cependant une complémentation en vitamine D n'était pas associée significativement à un risque réduit de dépression dans une étude.

Par ailleurs, les ECR identifiés sur les vitamines B et D n'étaient pas toujours concluants chez les personnes âgées.

Un tableau récapitulatif des études longitudinales et des ECR identifiés et cités sur le lien entre vitamines et dépression chez les personnes âgées est présenté ci-dessous (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Synthèse des études de l'association entre vitamines et dépression chez les personnes âgées

Auteurs (Année)	Type d'étude	Population(s) d'étude	Mesure exposition / évènement	Résultats
<b>Vitamines A, C et E</b>				
Das <i>et al.</i> 2021 (156) Australie	Étude longitudinale	N=657 hommes de la cohorte Concord Health and Ageing in Men Project (CHAMP)  Âge moyen 81 ans (+/-5) Suivis 3 ans	Apports en vitamines A, C et E de l'alimentation : historique alimentaire et base de données nutritionnelles australienne  Dépression : GDS $\geq$ 5	Q1 vs Q4 pour la vitamine E RC=2,18 [1,05 ; 4,51] Pour -1mg de l'apport en vitamine E RC=1,32 [1,03 ; 1,70]  Vitamines A et C : Résultats non significatifs
Lai <i>et al.</i> 2016 (189) Australie	Étude longitudinale	N=2 035 individus 55-85 ans 52% de femmes de la Hunter Community Study Suivis 5 ans	Analyse sur 1 466 individus Apports en vitamine E : FFQ et base de données USDA  Vitamine E plasmatique : Prélèvement sanguin pour 150 individus  Symptômes dépressifs : CES-D	Résultats non significatifs
<b>Vitamines B</b>				
Skarupski <i>et al.</i> 2010 (208) États-Unis	Étude longitudinale	N=3 506 individus $\geq$ 65 ans Âge moyen 74 ans (+/-6) Suivis 12 ans (7 ans en moyenne)	Apports de l'alimentation (FFQ) et par une complémentation en folates, vitamines B6 et B12  Dépression : CES-D-10 $\geq$ 4	Pour vitamine B6 (mg)*Temps OR=0,998 [0,99 ; 0,999]  Pour vitamine B12( $\mu$ g)*Temps OR=0,998 [0,997 ; 0,999]  Folates : résultats non significatifs
Gougeon <i>et al.</i> 2016 (209) Canada	Étude longitudinale	N=1 368 individus Âge moye, 74 ans (+/-4ans) suivis 3 ans	Apports en vitamines B6, folates et B12 : trois rappels des 24 heures et base de données nutritinonelles canadiennes	T3 vs T1 Chez les femmes B6 RC=0,57 [0,39 ; 0,96] Folates RC=0,66 [0,39 ; 1,09]

Dépression : GDS $\geq$ 11

B12 RC=0,73 [0,43 ; 1,23]

Chez les hommes  
B6 RC=0,63 [0,32 ; 1,23]  
Folates RC=1,05 [0,54 ; 2,05]  
B12 RC=0,37 [0,18 ; 0,75]

Elstgeest *et al.*  
2017 (210)  
Pays-Bas

Étude longitudinale

N=1 012 individus  
 $\geq$ 65 ans  
Suivis 16 ans

Niveau plasmatique en vitamine B12  
Dépression : CES-D $\geq$ 16 et/ou traitement  
antidépresseur

Après stratification sur l'âge  
Chez les individus âgés <73,4 ans  
Pour +1 écart type de vitamine B12  
plasmatique (169 pmol/L)  
HR=1,36 [1,09 ; 1,70]

Walker *et al.*  
2010 (211)

ECR d'intervention en  
plan factoriel à visée  
thérapeutique

N=900 individus avec une  
détresse psychologique  
élevée  
60-74 ans  
Suivis 2 ans

Complémentation en vitamines B :  
400  $\mu$ g/jour d'acide folique +  
100  $\mu$ g/jour de vitamine B12  
Intervention de promotion de l'activité  
physique et de connaissances en santé  
mentale

Aucun effet significatif quel que soit  
l'intervention

Symptômes dépressifs mesurés à  
l'inculcation, à 6, 12 et 24 mois : PHQ-9

Ford *et al.*  
2008 (212)

ECR préventif

N=299 hommes  
 $\geq$ 75 ans  
Suivis 2 ans

Complémentation en vitamine B6  
(25 mg/jour), acide folique (2 mg/jour)  
et vitamine B12 (400 mg/jour)

Résultats non significatifs

Symptômes dépressifs : BDI

de Koning *et al.*  
2016 (213)

ECR préventif

N=2 919 individus  
Ayant une concentration en  
homocystéine  $\geq$  12  $\mu$ mol/L  
 $\geq$ 65 ans  
Suivis 2 ans

Complémentation en acide folique (400  
 $\mu$ g/jour) et vitamine B12 (500  $\mu$ g/jour)

Résultats non significatifs

Symptômes dépressifs : GDS-15

Okereke <i>et al.</i> 2015 (214)	ECR préventif	N=4 331 femmes Âges moyen 63,6 ans Suivies 10 ans	Complémentation en vitamine B6 (50 mg/jour), acide folique (2,5 mg/jour) et vitamine B12 (1 mg/jour)	Résultats non significatifs
			Dépression : Mental Health Index et/ou diagnostiquée	

---

**Vitamine D**

---

Li <i>et al.</i> 2019 (218)	Méta-analyse d'études observationnelles prospectives  6 études de cohorte	N=16 287 individus ≥50 ans Suivis entre 1 et 10 ans	Concentration en 25(OH)D  Dépression : GDS≥8, PHQ-9≥10, CES-D≥16, CES-D-10≥10 et/ou antidépresseur, diagnostiquée	Résultats poolés : Pour +10 ng/ml de 25(OH)D sérique RC=0,88 [0,78 ; 0,99]
Anglin <i>et al.</i> 2013 (217)	Méta-analyse d'études observationnelles chez des adultes  - 10 études transversales - 1 étude cas-témoin - 3 études de cohorte <b>chez des adultes âgées</b>	3 études longitudinales N=8 815 individus ≥50 ans	Concentration en 25(OH)D  Dépression : GDS≥8, CES-D≥16 ou diagnostic clinique	Niveaux circulants plus élevés vs plus faibles HR = 2,21 [1,40 ; 3,49]
Bertone- Johnson <i>et al.</i> 2011 (215) États-Unis	Étude longitudinale	N=81 189 femmes 60-79 ans Suivies 3 ans	Apport en vitamine D : FFQ et base de données nutritionnelle de l'université du Minnesota (dont compléments alimentaires)  Dépression : échelle de Burnam et/ou antidépresseur	Apport en vitamine D ≥400 vs <100 UI/jour RC=0,80 [0,67 ; 0,95]
Wu <i>et al.</i> 2020 (216) Chine	Étude longitudinale	N=8 527 femmes ≥60 ans Suivies 1 an	Complémentation en vitamine D : auto- rapportée  Dépression : PHQ-9≥5	Résultats non significatifs

Park <i>et al.</i> 2023 (219)	Méta-analyse d'ECR 7 ECR	N=4 384 individus ≥ 60 ans Suivis entre 8 semaines et 5 ans	Complémentation en vitamine D entre 800 UI/jour et 50 000UI/semaine  Symptômes dépressifs : GDS, CES-D, DASS, PHQ-9, 12-Item Short Form Survey	Résultats non significatifs
----------------------------------	-----------------------------	--	---	-----------------------------

---

25(OH)D : vitamine D circulante, BDI : Beck Depression Inventory, FFQ : Food frequency questionnaire, GDS : Geriatric depression scale, CES-D : Center for Epidemiologic Depression-Scale, DASS : Depression anxiety and stress scale, ECR : Essai contrôlé randomisé, HR : Hazard ratio, PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9, Q : Quartile, RC : Rapport de côtes, T : Tercile, UI : Unité internationale, USDA : US Department of Agriculture

#### *1.4.3.3. Minéraux et oligo-éléments*

Dans cette partie aussi, les minéraux et oligo-éléments cités, leurs sources alimentaires et les mécanismes dans lesquels ils sont impliqués sont des exemples et ne sont pas exhaustifs.

Parmi les minéraux, le **calcium** est le plus abondant, connu comme élément indispensable aux os (composant essentiel du squelette) et entre autres, au fonctionnement musculaire et à la coagulation. La source alimentaire principale du calcium est représentée par l'ensemble des produits laitiers, mais il est également retrouvé dans les légumineuses, les fruits à coques, les produits céréaliers, certains légumes-feuilles, les fruits de mer et certaines eaux enrichies.

Le **chlore** est notamment impliqué dans l'activité musculaire et nerveuse ainsi que dans l'équilibre osmotique et acidobasique. Il est retrouvé dans les aliments qui ont subi une transformation, pour lesquels du chlorure de sodium a été rajouté (pour sa conservation par exemple) : charcuterie, fromages et poissons fumés.

Le **magnésium** et le **phosphore** sont deux minéraux essentiels à la formation des os. Le **magnésium** est aussi impliqué dans le fonctionnement des nerfs et des muscles. Les plus grandes sources alimentaires du magnésium sont les oléagineux, le chocolat, le café, les céréales complètes et les produits marins. Le **phosphore** est principalement apporté par les protéines alimentaires, notamment les produits laitiers, carnés, le poisson et les œufs, mais aussi par les oléagineux.

Le **potassium** et le **sodium** sont présents dans le sang et participent tous deux au fonctionnement des nerfs et des muscles et ont un rôle considérable dans l'osmolarité et dans la régulation acido-basique. Le **potassium** est aussi directement impliqué dans le mécanisme cardiaque et peut être à l'origine de troubles de la conduction cardiaque. Le potassium est retrouvé dans le chocolat, les fruits (particulièrement la banane), les légumes et les produits laitiers. Le **sodium** est quant à lui essentiellement apporté par le sel (sel de table et tous produits naturellement salés) (129,220).

Parmi les oligo-éléments se distinguent notamment le cuivre, le fer, l'iode, le sélénium et le zinc, dont nous détaillerons certaines fonctions essentielles et leurs principales sources alimentaires. Les autres oligo-éléments n'ont pas été approfondis dans le cadre de ces travaux de thèse et ne seront donc pas détaillés (fluor, cobalt, manganèse, chrome, nickel...).

Le **cuivre** est impliqué dans de nombreuses fonctions dont les réactions d'oxydoréduction et la régulation des neurotransmetteurs. Il est retrouvé dans les abats, les crustacés et mollusques, et les oléagineux.

Le **fer** est surtout connu comme élément indispensable au transport et à l'utilisation de l'oxygène mais il est également impliqué dans le processus d'oxydoréduction. Le fer dit hémique est essentiellement retrouvé dans les produits carnés, comme la viande, les abats, les poissons et fruits de mers, alors que le

fer non héminique est aussi retrouvé dans les aliments d'origine animale, mais également d'origine végétale, comme les légumineuses, les noix, les céréales, le jaune d'œuf et les légumes verts à feuilles.

**L'iode** a un rôle fondamental dans la synthèse des hormones thyroïdiennes qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions, dont la croissance et la maturation cellulaire. L'iode est retrouvé dans les produits de la mer (algues, poissons marins, mollusques et crustacés) et dans le jaune d'œuf.

Le **sélénium** est connu pour ses propriétés antioxydantes et participe également au métabolisme des hormones thyroïdiennes. Il est aussi retrouvé dans des produits marins et les œufs, ainsi que dans la viande et les oléagineux.

Le **zinc** participe à de multiples fonctions cellulaires. Il est retrouvé dans les produits carnés (viandes et abats), dans le fromage, les produits de la mer et les légumineuses. La biodisponibilité du zinc est directement impactée par plusieurs composants alimentaires, tout particulièrement les phytates, qui réduisent sa biodisponibilité (133).

Dans la littérature, les études longitudinales sur l'association entre apports en minéraux et/ou oligo-éléments et dépression sont plus rares que celles sur les autres nutriments.

#### [Minéraux et oligo-éléments et dépression en population générale](#)

Concernant les minéraux et oligo-éléments, les études publiées en population générale s'intéressaient principalement à la consommation de magnésium, sélénium et zinc, mais certaines examinaient aussi les consommations de calcium, cuivre, fer et manganèse. Pour résumer, les résultats des méta-analyses d'études observationnelles concluaient à des associations significatives entre les apports élevés en magnésium, cuivre, sélénium, manganèse, fer, et zinc et un risque réduit de dépression, mais ne retrouvaient pas d'association significative pour le calcium (221–223). En se focalisant sur les ECR, les méta-analyses identifiées concluaient, dans le même sens, à des effets thérapeutiques significatifs de complémentation en magnésium, sélénium et zinc sur les symptômes dépressifs (224–226).

Toutes les autres études identifiées sur les minéraux mesurés dans le plasma ou le sérum étaient transversales et n'ont donc pas été retranscrites dans le cadre de ce travail (206). You *et al.* ont tout de même identifié et rassemblé 18 études s'intéressant à la relation entre la concentration de magnésium biologique et la dépression au sein d'une revue systématique et méta-analyse en 2018 (227). Ainsi, basée sur 11 études cas/témoins mesurant le magnésium dans le sérum, les auteurs concluaient à ce que les niveaux de magnésium étaient plus faibles chez les cas de dépression par rapport aux témoins.

#### [Minéraux et oligo-éléments et dépression chez les personnes âgées](#)

Chez les personnes âgées, les études sur les minéraux et oligo-éléments sont plus rares.

Deux études prospectives ont néanmoins relevé des associations significatives entre des apports plus élevés en le zinc et un risque plus faible de dépression (156,228).



Tout d'abord, à partir de 657 hommes Australiens âgés en moyenne de 81 ans (+/- 5 ans) et suivis 3 ans, Das *et al.* avaient exploré l'association entre les apports en zinc (mesurés à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents alimentaires et d'une base de données nutritionnelle australienne) et le risque de dépression ( $GDS \geq 5$ ) : une diminution d'1 mg de l'apport en zinc était significativement associée à une augmentation de 54 % du risque de symptômes dépressifs incidents (RC=1,54, IC à 95 %=[1,16 ; 2,05]) (156).

Dans une 2<sup>nd</sup>e étude basée sur deux cohortes australiennes cumulant 2 092 participants suivis jusqu'à 6 ans, la Australian Longitudinal Study on Women's Health (femmes âgées de 50 à 61 ans) et la Hunter Community Study (hommes et femmes âgées de 55 à 85 ans), Vashum *et al.* observaient globalement une association significative non linéaire entre des apports plus élevés en zinc et un risque réduit de dépression (228). Ainsi, dans la cohorte féminine, les individus appartenant au quintile 2, 3, 4 et 5 d'apports en zinc avaient des risques significativement réduits proches de 30 % de développer une dépression par rapport à ceux appartenant au quintile 1. Les apports en zinc des quintiles 1 et 5 étaient respectivement de 5,9 mg/jour et de 17,4 mg/jour, et l'apport moyen global était de 10,7 mg/jour. Dans la cohorte Hunter Community Study, les individus appartenant au quintile 2, 3 et 4 d'apports en Zinc avaient des risques significativement réduits approchant 50 % de développer une dépression par rapport à ceux du quintile 1. Les apports moyens en zinc du quintile 1 et 5 étaient de 7,6 mg/jour et 21,1 mg/jour respectivement, et l'apport moyen global était de 13,1 mg/jour.

Finalement, une étude prospective s'était intéressée plus spécifiquement à la complémentation de calcium (combinée ou non avec une complémentation en vitamine D) (216). En se basant sur 8 527 femmes Chinoises âgées de 60 ans et plus suivies un an, Wu *et al.* observaient une association significative entre une complémentation en calcium auto-déclarée et un risque réduit de dépression (définie par un score PHQ-9 $\geq$ 5) : une prise  $\geq$ 4 compléments de calcium par semaine était associée à un risque réduit de 31 % de développer une dépression au bout d'un an (RC=0,69, IC à 95 %=[0,49 ; 0,97], par rapport à une absence de complémentation). Une complémentation en vitamine D et de calcium combinée n'était pas associée significativement à un risque réduit de dépression.

Les autres études sur les minéraux et oligo-éléments étaient essentiellement transversales. Ainsi, dans une étude réalisée auprès de 1 423 Japonais, des associations significatives étaient observées entre des apports plus élevés en calcium, cuivre, fer, magnésium, phosphore, potassium et zinc (mesurés à l'aide du BDHQ et de tables de composition japonaises) et de plus faibles prévalences de dépression (identifiée par un score  $GDS \geq 7$ ) chez les femmes uniquement (229). Dans une 2<sup>nd</sup>e étude transversale, basée sur 2 943 Américains âgés de 60 ans et plus de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), Devarshi *et al.* observaient des apports significativement plus faibles en magnésium, phosphore, sélénium et potassium (mesurés à l'aide de 2 rappels de 24 heures) chez les femmes qui

avaient des scores de dépression élevés (PHQ-9 $\geq$ 10) par rapport à celles qui avaient des scores plus faibles (<10), mais aucune différence significative n'était observée chez les hommes (207).

*Synthèse des études : minéraux et oligo-éléments et dépression*

Peu d'études longitudinales ont été menées sur les minéraux et oligo-éléments en relation avec la dépression.

En population générale, les études épidémiologiques concluaient en des associations significatives entre des apports élevés en magnésium, cuivre, sélénium, manganèse, fer, et zinc et un risque réduit de dépression. Les combinaisons d'ECR suggéraient des effets thérapeutiques significatifs de complémentation en magnésium, sélénium et zinc sur les symptômes dépressifs.

Chez les personnes âgées, trois études longitudinales ont été identifiées : deux études sur des populations australiennes observaient des associations significatives entre des apports plus élevés en zinc et un risque plus faible de dépression ; une étude sur une population exclusivement féminine observait une association entre une complémentation en calcium et un risque réduit de dépression.

Les études identifiées sur le lien entre minéraux et oligo-éléments, et dépression étaient moins nombreuses par rapport au nombre de nutriments concernés (i.e. minéraux et oligo-éléments). Nous avons donc choisi de présenter un tableau récapitulatif reprenant l'ensemble des études identifiées et citées sur cette association (en population générale et chez les personnes âgées) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Synthèse des études de l'association entre minéraux et oligo-éléments et dépression en population générale et chez les personnes âgées

Auteurs (Année)	Type d'étude	Population(s) d'étude	Mesure exposition / évènement	Résultats
<b>Population générale</b>				
Li B <i>et al.</i> (2017) (221)	Méta-analyse d'études observationnelles  12 études : - 9 études transversales - 1 étude cas-témoins - 2 études longitudinales	N=34 705 individus  7 études mixtes 4 études féminines 1 étude masculine  8 études chez des adultes 3 études chez des adultes âgées 1 étude chez des adolescents	Apports en Mg (11) et Ca (6) : Rappel des 24 heures, FFQ et BDHQ  Dépression ou symptômes dépressifs : CES-D, GDS, HADS, SDS, DSM-IV, PHQ-9, K-BDI	Résultats poolés : Apport le plus élevés vs le plus faibles Mg RR=0,81 [0,70 ; 0,92] Ca RR=0,66 [0,42 ; 1,02]
Ding <i>et al.</i> (2022) (222)	Méta-analyse d'études observationnelles  11 études : - 9 études transversales - 1 étude cas-témoins - 2 études longitudinales	N=61 430 individus  7 études mixtes 4 études féminines  10 études chez des adultes 1 étude chez des adultes âgées	Apports en Cu (5), Se (6) et Ma (4) : Rappel des 24 heures et FFQ  Dépression ou symptômes dépressifs : DSM-IV, PHQ-9, CES-D, BDI, échelle K6, GDS, MINI, CIS-R	Résultats poolés : Cu RR=0,63 [0,52 ; 0,76] Se RR=0,63 [0,54 ; 0,74] Ma RR=0,71 [0,58 ; 0,86]
Li Z <i>et al.</i> (2017) (223)	Méta-analyse d'études observationnelles  10 études : - 6 études transversales - 1 étude cas-témoins - 3 études longitudinales	N=26 157 individus  4 études mixtes 4 études féminines 2 études masculines	Apports en Zn (9) et Fe (3) : Rappel des 24 heures, FFQ et BDHQ  Dépression ou symptômes dépressifs : DSM-IV, BDI, CES-D	Résultats poolés : Apport le plus élevés vs le plus faibles Zn RR=0,67 [0,58 ; 0,76] Fe RR=0,57 [0,34 ; 0,95]
You <i>et al.</i> (2018) (227)	Méta-analyse d'études cas-témoin	N=2 031 individus  16 études mixtes	Mesure du Mg : Sérum (11), Liquide Cérébrospinale (4), Plasma (4)	Résultats poolés : Mg dans le sérum SMD= -0.088

	18 études cas-témoin	1 étude féminine 1 étude masculine	Dépression ou symptômes dépressifs : DSM-III, DSM-IV, BDI, HAM-D, SAD-S, CIM-9, Yesavage's scale	[-0,164 ; -0,012] Liquide Cérébrospinale SMD=-0,015 [-0,103 ; 0,074] Plasma SMD=0,056 [-0,020 ; 0,133]
Moabedi <i>et al.</i> (2023) (224)	Méta-analyse d'ECR thérapeutiques  7 ECR	N=325 individus 20-60 ans ECR entre 1 et 8 semaines	Supplémentation en Mg : Entre 4mg/jour et 500mg  Dépression ou symptômes dépressifs : BDI, MDSS, HAM-D	Résultats poolés : Supplémentation en Mg SMD=-0,919 [-1,443 ; -0,396].
Sajjadi <i>et al.</i> (2022) (225)	Revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles et d'ECR thérapeutiques  20 études : - 9 études transversales - 4 études cas-témoin - 3 études longitudinales - 4 ECR	N=47 164 individus 18-82 ans  12 études mixtes 7 études féminines 1 Non renseignée  19 études chez des adultes 1 études chez des adultes âgés	Se : Apport en Se (10), Se dans le sérum (7)  Dépression ou symptômes dépressifs : BDI, EPDS, CES-D, PHQ, HDRS, SCID, RADS, GDS  Dépression post partum (4), dépression de la femme enceinte (1), dépression post-ménopause (1)	Résultats poolés : Études observationnelles Sérum Se SMD=2,12 mg/L [-0,11 ; 4,36]  Corrélation Se sérique et score de dépression r= -0,12 [-0,33 ; 0,08]  ECR Supplémentation en Se et dépression post partum RC=0,97 [0,95 ; 0,99]  Supplémentation Se et score de dépression SMD= -0,37 [-0,56 ; -0,18]
Yosae <i>et al.</i> (2022) (226)	Revue systématiques et méta-analyse d'études observationnelles et d'ECR thérapeutiques  - 9 études transversales - 4 études longitudinales	Études transversales N=27 296  Études longitudinales N=15 852 individus Entre 3 et 20 ans	Apport en Zn de l'alimentation, concentration plasmatique ou dans le sérum ECR : Supplémentation en Zn entre 25 et 220 mg/jour  Dépression ou symptômes dépressifs :	Résultats poolés : Études transversales Apport ou concentrations plus élevés vs le plus faibles RR=0,61 [0,51 ; 0,70]  Études longitudinales

- 8 ECR

ECR  
n= 319 individus  
Entre 2 et 12 semaines

DSM-IV, CES-D, HPL, PHQ-9, GDS,  
K6, BDI, HDRS, MADRS

Apport le plus élevés vs le plus faibles  
Zn RR=0,66 [0,50 ; 0,62]

ECR  
Supplémentation en Zn  
Sur les scores de dépression  
SDM= -4,15 [ -6,56, ; -1,75]  
Sur la dépression  
RR=0,66 [0,50 ; 0,82]

---

**Personnes âgées**

---

Das et al. 2021 (156) Australie	Étude longitudinale	N=657 hommes de la cohorte Concord Health and Ageing in Men Project (CHAMP)  Âge moyen 81 ans (+/-5) Suivis 3 ans	Apports en Zn de l'alimentation : historique alimentaire et base de données nutritionnelles australienne  Dépression : GDS≥5	Pour -1mg de l'apport en zinc RC=1,54 [1,16 ; 2,05]
Vashum et al. 2014 (228) Australie	Étude longitudinale	N=2 092 individus provenant de 2 cohortes  Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH) : femmes âgées de 50 à 61 ans Suivies 6 ans  Hunter Community Study (HCS) : hommes et femmes âgées de 55 à 85 ans Suivis 5 ans	Apports en Zn : ALSWH FFQ pour les études épidémiologiques et une table de composition australienne (NUTTAB 1995)  HCS FFQ pour les personnes âgées Australiennes et une table de composition australienne (NUTTAB 2006)  Dépression : CES-D≥16	Apports en Zn en quintile vs quintile 1 ALSWH Quintile 2 : RC=0,74 [0,59 ; 0,95] Quintile 3 : RC=0,74 [0,58 ; 0,94] Quintile 4 : RC=0,66 [0,51 ; 0,84] Quintile 5 : RC=0,70 [0,55 ; 0,89]  HCS Quintile 2 : RC=0,43 [0,26 ; 0,71] Quintile 3 : RC=0,52 [0,32 ; 0,84] Quintile 4 : RC=0,46 [0,28 ; 0,75] Quintile 5 : RC=0,70 [0,42 ; 1,19]
Wu et al. 2020 (216) Chine	Étude longitudinale	N=8 527 femmes âgées ≥60 ans Suivies 1 an	Complémentation en Ca Questionnaire sur les habitudes alimentaires Catégorisée en 3 :	Prise de compléments Ca oui vs non RC=0,80 [0,60 ; 1,08]  <4/semaine vs 0

			« Aucun » « < 4 /semaine » « >4 /semaine »	RC=1,54 [0,85 ; 2,77] ≥4 compléments de calcium par semaine vs 0 RC=0,69 [0,49 ; 0,97]
Thi Thu Nguyen <i>et al.</i> 2019 (229) Japon	Étude transversale	N=1 423 individus ≥65 ans De la cohorte Shika 54,1 % de femmes	Dépression : PHQ-9≥5 Apports alimentaires en Na, Ca, Cu, Fe, Ma, Mg, Ph, K, Zn : BDHQ et tables de composition alimentaires japonaises	Chez les femmes : Corrélation négative significative entre les apports en Ca, Cu, Fr, Mg, Ph, K et Zn et les symptômes dépressifs
Devarshi <i>et al.</i> 2023 (207) États-Unis	Étude transversale	N=2 943 individus ≥60 ans De la cohorte National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	Dépression : GDS≥7 Apports alimentaires en Ca, Fe, Mg, Ph, Zn, Cu, Se : Deux rappels des 24 heures  Dépression : PHQ-9≥10	Chez les hommes : Non significatif Chez les femmes : Apports significativement plus faibles en Mg, Ph, Se et K chez les individus avec dépression  Chez les hommes : Non significatif

---

BDI : Beck Depression Inventory, Ca : Calcium, CES-D : Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CIM-9 : Classification Internationale des Maladies 9<sup>ème</sup> édition, CIS-R : Clinical Interview Schedule Revised (CIS-R), Cu : Cuivre, DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, ECR : Essai Contrôle Randomisé, Fe : Fer, GDS : Geriatric Depression Scale, HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale, HDRS : Hamilton depression rating scale, HPL : Human Population Laboratory Depression Scale, K : Potassium, K6 : Kessler's 6-item psychological distress scale, Ma : Manganèse, MADRS : Montgomery and Asberg Depression rating Scale, MDSS : Mean Depression Symptom Score, Mg : Magnésium, MINI : Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), Na : Sodium, Ph : Phosphore, PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9, RC : Rapport de côtes, RR : Risque Relatif, Se : Sélénium, SADS : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, SDS : Self-rating Depression Scale, SMD : Différence moyenne standardisée, Zn : Zinc

#### 1.4.3.4. Phytonutriments

La recherche des effets de phytonutriments sur la santé, tels que les polyphénols et caroténoïdes, est arrivée plus tardivement que les autres nutriments, ces derniers n'étant pas considérés comme essentiels. Les études observationnelles sur l'apport en ces micro-constituants sont donc plus rares, d'autant plus en relation avec la dépression. Cependant, la mise en évidence de certaines de leurs propriétés et leurs sources naturelles ont tout de même convaincu jusqu'au lancement de plusieurs ECR, préventifs ou thérapeutiques, sur la dépression.

##### 1.4.3.4.1. Polyphénols

Les polyphénols, ou composés phénoliques, sont appelés ainsi pour leur structure composée d'au moins un cycle « aromatique » (hydrocarbure dont le cycle est une alternance de liaisons simples et doubles) sur lequel sont reliés plusieurs groupes hydroxyles. Plus de 8 000 polyphénols de structures différentes ont déjà été identifiés dans les plantes, dont près de mille dans les végétaux comestibles ou dérivés, tels que les fruits, les légumes, les légumineuses, le thé, le café et le vin. Malgré leur structure commune, ils présentent une très grande diversité chimique impactant notamment leur biodisponibilité, absorption, métabolisme et donc leurs effets sur la santé. Les polyphénols peuvent avant tout se rencontrer sous la forme de base aglycone, ou sous leur forme qui prédomine dans la nature, glycoside (lié à un sucre), cette dernière devant généralement subir une hydrolytation avant d'être absorbée dans l'organisme. Plusieurs classifications de polyphénols existent et elles différencient généralement deux grandes familles : les flavonoïdes et les non flavonoïdes (**Figure 8**) (230).

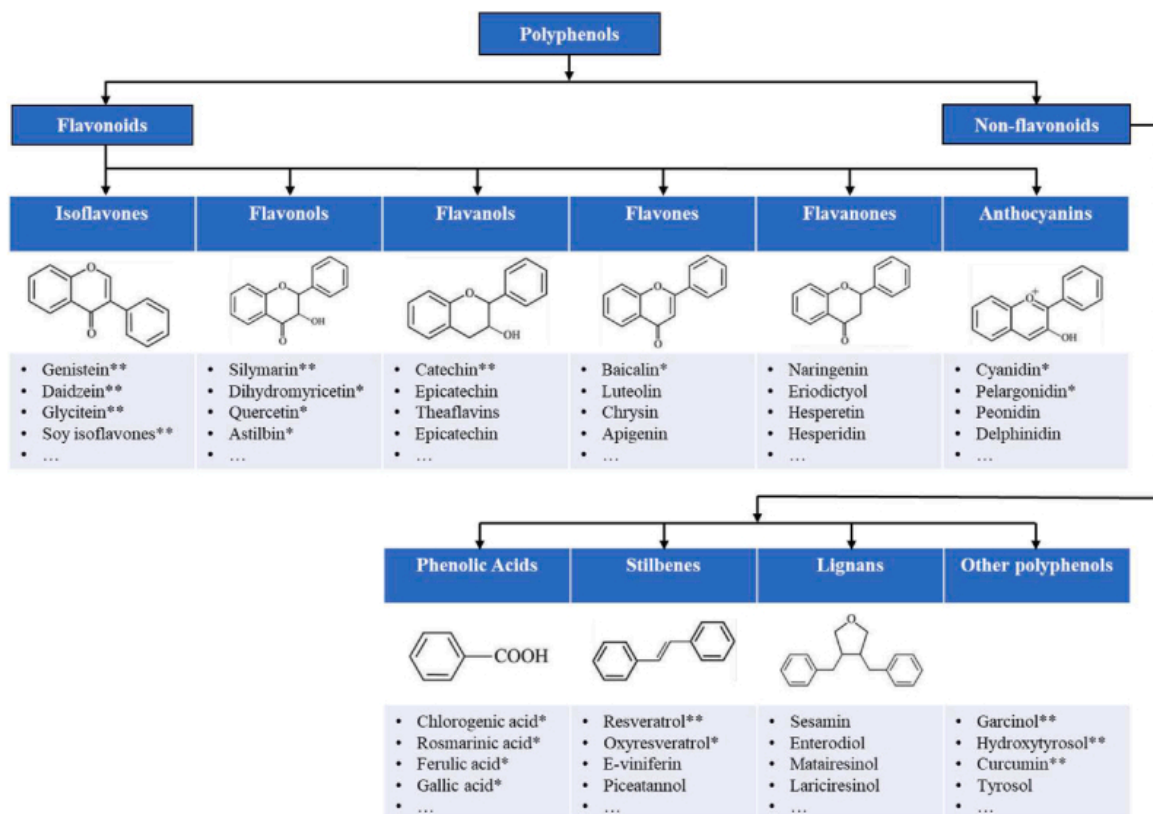


Figure 8 : Les structures de bases des principales classes de polyphénols, tiré de Chen et al. 2022 (231)

### Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les plus abondants et regroupent les composés phénoliques partageant une même structure de base, composée de 2 cycles aromatiques connectés par 3 carbones (C6-C3-C6). Au sein des flavonoïdes se distinguent plusieurs sous-familles : les isoflavones, flavonols, flavanols, flavones, flavanones, anthocyanines, chalcones, dihydroflavonols et dihydrochalcones (**Figure 9**). Certaines sont retrouvées dans des aliments spécifiques alors que d'autres sont identifiées dans de multiples sources alimentaires (134,231–234).

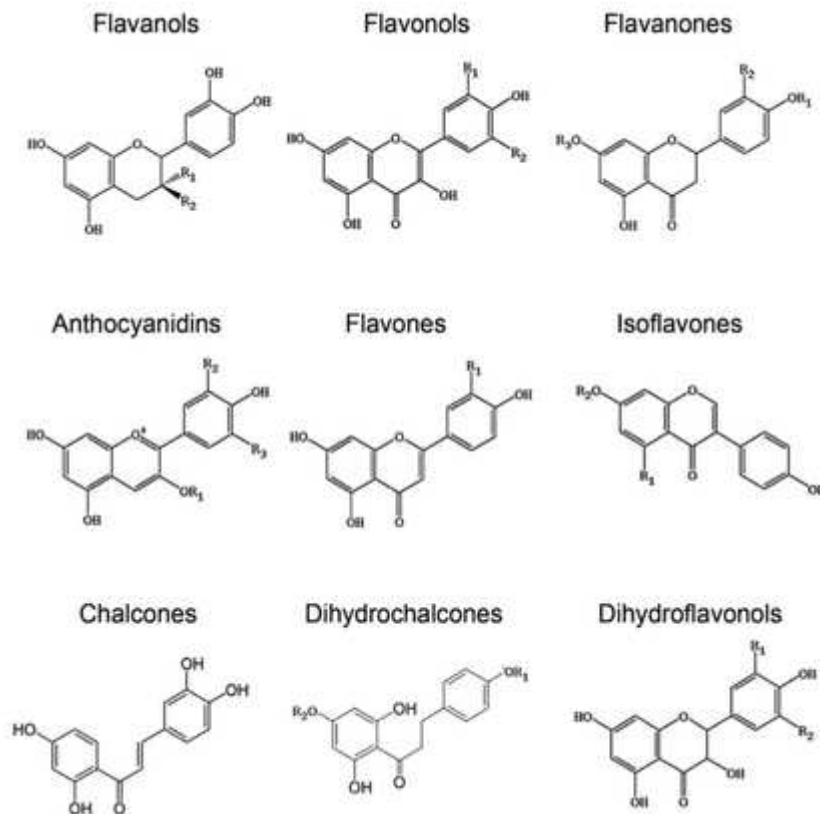


Figure 9 : Structure chimique des flavonoïdes, tiré de Justino et al. (235)

Les **flavanols**, aussi appelés flavan-3-ols, sont composés à la fois des monomères (catéchine et épicatechine) et des proanthocyanidines oligomères et polymères. Les **flavanols monomères** sont les principaux polyphénols du thé, et ont été associés à ses effets bénéfiques connus anti-inflammatoires et antioxydants. Les **proanthocyanidines**, plus communément appelés tanins, sont des oligomères ou polymères composés de 2 à 200 unités de flavanols monomères, une structure complexe qui limiterait leur absorption intestinale. Ils peuvent se transformer en anthocyanines en conditions d'oxydation, ce qui explique leur racine nominale commune (233). Des effets protecteurs des proanthocyanidines ont déjà été mis en évidence contre le stress oxydatif. Les différentes sous-familles de flavanols (monomères, oligomères et polymères) sont principalement retrouvées dans le thé, le cacao, et dans certains fruits comme le raisin, les baies, les pommes ou les poires (134).



Les **flavonols** ont été associés à de potentiels effets anticancéreux et anti-inflammatoires (234). Les flavonols sont présents dans la majorité des végétaux et plus particulièrement au sein des oignons, des pommes, dans le safran, les baies, le thé et le vin rouge. Les flavonols les plus connus sont le kaempférol, la quercétine, l'isorhamnétine, la myricétine et leurs dérivés (134,232,234).

Les **flavanones** sont surtout identifiés dans l'alimentation sous la forme aglycone. De nombreux bénéfices des flavanones ont été observés, notamment sur des maladies neurologiques en plus de l'inflammation et du stress oxydatif (234). Les flavanones ont surtout été détectés dans les agrumes. L'héspéridine, la naringénine et leurs dérivés sont les plus communes (134,234).

Les **anthocyanines** ou anthocyanidines représentent la même famille, les premières étant la forme glycosylée des seconds (233). Des effets bénéfiques sur le diabète et sur les fonctions cognitives ont été fortement suggérés dans plusieurs études, en plus de leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires (234). Les anthocyanines sont principalement présentes dans les baies et elles sont aussi abondamment retrouvées dans le vin rouge. Leur structure particulière (conjugaison de sucres et d'acides organiques) génère des couleurs allant de l'orange au rouge et du bleu au violet, colorant de la même manière les fruits et les plantes qui les contiennent. Les anthocyanines les plus communes sont les cyanidines, delphinidines, peonidines, malvidines et leurs dérivés (134,234).

Les **flavones** ont été associés à des activités antioxydantes et anti-inflammatoires dans des études chez l'animal et chez l'Homme. Ils sont moins présents dans l'alimentation, mais ont tout de même été identifiés dans le céleri, le persil et d'autres herbes, dont le thé de type rooïbos. Les plus connus sont l'apigénine, la lutéoline, la baicaline et leurs dérivés (236).

Les **isoflavones** ont été classifiés comme phytoœstrogènes pour leur ressemblance structurelle avec les œstrogènes, et plusieurs études ont mis en évidence leurs potentiels effets bénéfiques sur les troubles liés à la ménopause et sur le cancer du sein (234). Leurs principales sources alimentaires sont les céréales et légumineuses, dont le soja et ses produits dérivés. Les isoflavones les plus connus sont la daidzéine et la génistéine (134,232,234).

Les **chalcones**, présents en de plus faibles quantités dans les plantes consommées par l'Homme, ont été largement étudiés pour leurs activités anti-bactériennes et anticancéreuses (en plus de celles anti-inflammatoires et antioxydatifs). Ils sont notamment retrouvés dans les tomates et les pommes (237).

D'autres sous-familles de flavonoïdes sont référencées, telles que les **dihydrochalcones** (retrouvés dans les pommes ou le thé rooïbos) ou encore les **dihydroflavonols** (retrouvés dans le vin), qui sont des précurseurs d'autres flavonoïdes. Ils sont présents en faible quantité dans les aliments mais ont déjà été associés à des effets anticancéreux, anti-inflammatoires et antioxydatifs (238,239).

Au sein des non flavonoïdes se distinguent aussi des familles de structures très diverses : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes et les autres sous-familles de polyphénols un peu moins connues (dont les tyrosols, alkylméthoxyphénols, alkylphénols et hydroxybenzaldéhydes).

#### *Les acides phénoliques*

Les acides phénoliques sont quant à eux caractérisés par un groupe carboxyle relié à un anneau benzène. Les deux principales sous-familles d'acides phénoliques sont les acides hydroxycinnamiques et les acides hydroxybenzoïques. Plusieurs acides phénoliques ont déjà été associés à des effets antidépresseurs, en plus d'effets antioxydants et anti-inflammatoires. Les **acides hydroxycinnamiques** ont été identifiés dans de nombreuses sources alimentaires, comme les fruits, légumes, le thé, le café, le vin, le chocolat et les céréales complètes. Les plus communs sont les acides féruliques et caféiques. Les **acides hydroxybenzoïques** ont comme sources connues les baies, les noix, le café, le thé et le vin rouge. Les acides hydroxybenzoïques les plus connus sont les acides galliques et vanilliques. En dehors de ces deux grandes classes, les **acides phénylpropanoïques** sont un peu moins connus, mais sont notamment composés des curcuminoïdes, dont la curcumine qui a de nombreux effets pharmacologiques établis, tels qu'antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux (234,240).

#### *Les stilbènes*

Le **stilbène** le plus connu est le resvératrol. La majorité des études sur les stilbènes ont mis en évidence des associations à travers ce composé spécifique, le resvératrol, et une amélioration de plusieurs paramètres anthropométriques. Sa principale source alimentaire est le vin rouge (234).

#### *Les lignanes*

Les **lignanes** auraient de potentiels effets bénéfiques préventifs sur les maladies cardiovasculaires et sur les cancers d'après certaines études. Ils sont principalement retrouvés dans l'huile d'olive, les céréales complètes, les légumineuses, les légumes et les fruits (234).

#### *Les autres polyphénols*

Parmi les autres polyphénols, ont déjà été identifiés les **tyrosols** (retrouvés dans les olives, l'huile d'olive ou encore le vin), les **alkylméthoxyphénols** (retrouvés dans le café ou l'huile de colza), les **alkylphénols** (retrouvés dans les produits céréaliers), les **hydroxybenzaldéhydes** (retrouvés dans les noix et le vin rouge) et d'autres sous-groupes plus rares et encore peu exploités qui ne seront donc pas détaillés (239).

Il est donc intéressant de souligner les effets bénéfiques plus ou moins communs des différents composés phénoliques sur la santé, notamment les plus établis, tels qu'anti-inflammatoires et antioxydatifs, mais aussi considérablement suggérés, sur les maladies cardiovasculaires et les cancers. De plus, des effets synergiques et additifs ont également été suggérés lorsque différents polyphénols peuvent être apportés par de nombreuses sources alimentaires communes (232,241).

### Polyphénols et dépression en population générale

Tout d'abord, une 1<sup>ère</sup> revue systématique récente menée par Bayes *et al.* (2020) rassemblait 37 études et incluait plus de 10 000 individus (242). Parmi les études observationnelles citées, seulement deux s'intéressaient spécifiquement aux polyphénols plutôt qu'à la consommation d'aliments riches en polyphénols (tel que le thé, le café et le soja), dont une en population générale.

Cette étude transversale était basée sur 1 572 Italiens âgés de 46,6 ans en moyenne, et les auteurs observaient plusieurs associations significatives entre des apports plus élevés en acides phénoliques, en flavanones, en anthocyanines, et plus spécifiquement en quercétine et naringénine, et de plus faibles prévalence de dépression. Les apports en polyphénols étaient estimés à l'aide de deux FFQ croisés avec les tables de composition des aliments du Centre de recherche sur les aliments et la nutrition (*Research Center for Foods and Nutrition*), et la dépression était identifiée par un score CES-D $\geq$ 16 (243).

Deux méta-analyses en population générale avaient également été identifiées dans la littérature qui regroupaient un grand nombre d'ECR essentiellement à visée thérapeutique. La combinaison de leurs résultats dans la 1<sup>ère</sup> méta-analyse menée en 2021 par Ali *et al.* révélait un effet thérapeutique significatif d'une complémentation en flavonoïdes totaux, isoflavones, flavonols ou flavanols sur les symptômes dépressifs (244). Dans la 2<sup>nde</sup> méta-analyse menée en 2022, Jia *et al.* concluaient eux aussi à un effet thérapeutique significatif d'une complémentation journalière en flavonoïdes totaux - entre 50 et 100 mg - pendant au moins 8 semaines sur les symptômes dépressifs (245).

### Polyphénols et dépression chez les personnes âgées

Une étude transversale en population âgée avait été identifiée par Ali *et al.* dans sa méta-analyse (244). Cette étude, basée sur 400 individus Malaisiens âgés de 60 ans et plus, s'intéressait plus particulièrement à la relation entre l'apport en isoflavones et le risque de développer une dépression (246). L'apport en isoflavones y était estimé à partir d'un questionnaire sur les habitudes alimentaires (*Dietary History questionnaire* DHQ), croisé avec la table de composition alimentaire malaisienne, et la dépression était identifiée par des scores plus élevés à la version courte de la GDS-15 (un score entre 5 et 9 définissait une dépression modérée et un score  $\geq$ 10 une dépression sévère). Cependant, cette étude rapportait des résultats non significatifs.

Finalement, une seule étude longitudinale menée par Chang *et al.* en 2016 avait été identifiée, basée sur deux cohortes d'infirmières Américaines Nurses' Health Study (NHS) I et II suivies jusqu'à 10 ans : la NHS I incluait 45 985 femmes âgées de 54 à 79 ans en 2000, et la NHS II incluait 36 658 femmes âgées de 37 à 54 ans en 2001 (247). Les apports moyens quotidiens en différentes classes de flavonoïdes étaient estimés à l'aide de FFQ semi-quantitatifs (composés de 130 aliments) administrés à l'inclusion et tous les 4 ans, croisés avec la base de données USDA de la teneur en flavonoïdes des aliments et de la base de données Européenne EuroFIR (*European Food Information Resource*) (248,249). Dans l'ensemble, des apports plus élevés en flavonols, flavones et flavanones étaient significativement associés à une diminution du risque entre 7 et 10 % de développer une dépression au bout de 10 ans

(HR=0,93, IC à 95 %=[0,88 ; 0,99], HR=0,92, IC à 95 %=[0,86 ; 0,98] et HR=0,90, IC à 95 %=[0,85 ; 0,96] pour les apports du 5<sup>ème</sup> quintile par rapport au 1<sup>er</sup> respectivement ; dépression identifiée par un diagnostic auto-déclaré ou par la prise d'un antidépresseur). Les apports équivalents aux quintiles 1 étaient  $\leq 10,8$  mg/jour,  $\leq 1,3$  mg/jour et  $\leq 20,2$  mg/jour et ceux équivalent aux quintiles 5 étaient  $> 22,5$  mg/jour,  $> 3,0$  mg/jour et  $> 64,2$  mg/jour pour les flavonols, flavones et flavanones respectivement. Par ailleurs, en se focalisant chez les femmes âgées de 65 ans et plus, des apports plus élevés en flavonoïdes totaux, flavonols, flavones, flavanones, anthocyanines, polymères et proanthocyanidines étaient indépendamment associés à un risque réduit entre 10 à 17 % de développer une dépression au bout de 10 ans dans cette population âgée (quintile 5 vs quintile 1).

Les polyphénols sont mesurables dans le sang et dans les urines, et représentent ainsi deux marqueurs pertinents pour estimer les polyphénols assimilés par l'organisme, ces derniers présentant des différences d'absorption et de biodisponibilité (134). Cependant, nous n'avons pas pu identifier d'études explorant l'association entre des polyphénols sanguins ou urinaires et la dépression chez les personnes âgées en parcourant la littérature.

Les ECR identifiés en population âgée se basaient spécifiquement sur des populations féminines en post ménopause et sur les symptômes dépressifs associés, et ne seront donc pas décrits.

#### *Synthèse des études : polyphénols et dépression*

Pour résumer, à notre connaissance, plusieurs études ont mis en évidence de potentiels bénéfiques de polyphénols sur le risque de dépression en population générale, principalement à travers des aliments riches en polyphénols. Plusieurs ECR ont été menés, rassemblés au sein de 2 méta-analyses, qui concluaient toutes deux en faveur d'effets thérapeutiques significatifs d'une complémentation en flavonoïdes totaux sur les symptômes dépressifs.

Deux études épidémiologiques s'intéressaient spécifiquement à une population âgée, dont une unique étude longitudinale. Les auteurs de cette dernière ont exploré l'association entre l'apport en différentes familles de flavonoïdes et le risque de dépression au sein d'une population âgée exclusivement féminine, rapportant une association entre des apports plus élevés en flavonoïdes totaux, flavonols, flavones, flavanones, anthocyanines, polymères et proanthocyanidines, et un risque plus faible de développer une dépression au bout de 10 ans de suivi.

Les études identifiées sur le lien entre polyphénols et dépression étaient plus rares. Nous avons donc choisi de présenter un tableau récapitulatif reprenant l'ensemble des études identifiées et citées sur cette association (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Synthèse des études de l'association entre polyphénols et dépression en population générale et chez les personnes âgées

Auteurs (Année)	Type d'étude	Population(s) d'étude	Mesure exposition / évènement	Résultats
<b>Population générale</b>				
Bayes <i>et al.</i> (2020) (242)	Revue systématique de la littérature  37 études : - 12 études transversales - 8 études longitudinales - 17 ECR	N=10 301 individus  23 études mixtes 12 études féminines 2 études masculines  27 études chez des adultes 10 études chez des adultes âgées de 40 ans à 80 ans  12 études chez des individus avec symptômes dépressifs	Apports en polyphénols : Flavanols du thé (9), Cacao (2), noix (2); Isoflavones du soja (7); Flavanones des agrumes (1); Acides hydroxycinnamiques du café (5); Curcumine (6); Resveratrol (1); Toutes sources de polyphénols (3)  Dépression ou symptômes dépressifs : CES-D, HRSD, HAM-D, Zung SDS	29 études ont observé un effet protecteur statistiquement significatif de la consommation de polyphénols sur les symptômes dépressifs, la dépression et le risque de dépression ;  5 études d'observations et 2 essais d'intervention ont observé des résultats non significatifs ;  2 études ont observé des résultats non concordants
Godos <i>et al.</i> (2018) (243) Italie	Étude transversale	N=1 572 individus Âge moyen 46,6 ans 18-92 ans	Apports en polyphénols : à l'aide de deux FFQ + tables de composition des aliments du Centre de recherche sur les aliments et la nutrition  Dépression : score CES-D ≥ 16	Quintile 5 vs Quintile 1 Acides phénoliques : RC=0,64 [0,44 ;0,93] Flavanones : RC=0,54 [0,32 ;0,91] Anthocyanines : RC=0,61 [0,42 ;0,89] Quercétine : RC=0,53 [0,32 ;0,86] Naringénine : RC=0,51 [0,30 ;0,85]
Ali <i>et al.</i> (2021) (244)	Revue systématique de la littérature et méta-analyse d'ECR  46 études	N=12 214 individus  25 études mixtes 20 études féminines 1 étude masculine  N=9 426 individus 18-92 ans dans les 10 études observationnelles	Apports en polyphénols : à partir de FFQ et DHQ  Polyphénols étudiés : Isoflavones, flavan-3-ols, flavonols, flavones, anthocyanines, proanthocyanidines et polyphénols totaux	Conclusion de la méta-analyse : Effet thérapeutique significatif d'une complémentation en flavonoïdes totaux, isoflavones, flavonols ou flavanols sur les symptômes dépressifs

		N=2 788 individus dans les 36 ECR entre 5 jours et 2 ans (8 semaines en moyenne)	Dépression ou symptômes dépressifs : CES-D, GDS, BDI, HAM-D	
Jia <i>et al.</i> (2022) (245) <i>Non accessible</i>	Revue systématique de la littérature et méta-analyse de 10 ECR	10 ECR	-	Effet thérapeutique significatif d'une complémentation journalière en flavonoïdes totaux - entre 50 et 100mg - pendant au moins 8 semaines sur les symptômes dépressifs
<b>Personnes âgées</b>				
Bibi Nabilah <i>et al.</i> (2016) (246) Malaisie	Étude transversale	N=400 individus ≥60 ans 42,3% d'hommes  Âge moyen : Hommes 69 +/- 5,5 ans Femmes 69,5 +/- 6,4 ans	Apport en isoflavones estimé à partir d'un DHQ + table de composition alimentaire malaisienne  Dépression : score GDS-15 entre 5 et 9 = dépression modérée ≥10 = une dépression sévère	Résultats non significatifs
Chang <i>et al.</i> (2016) (247) États-Unis	Étude longitudinale	Deux cohortes d'infirmières suivies jusqu'à 10 ans  NHS I N=45 985 femmes 54-79 ans en 2000  NHS II N=36 658 femmes 37-54 ans en 2001	Les apports en différentes classes de flavonoïdes : à l'aide de FFQ semi-quantitatifs (130 aliments) à l'inclusion et tous les 4 ans + bases de données USDA et EuroFIR  Dépression : diagnostic auto-déclaré ou par la prise d'un antidépresseur	Quintile 5 vs Quintile 1 • Globale Flavonols : HR=0,93 [0,88 ;0,99] Flavones : HR=0,92 [0,86 ;0,98] Flavanones HR=0,90 [0,85 ;0,96] • Femmes ≥65 ans Flavonoïdes totaux : RC=0,89 [0,82 ;0,96] Flavonols : RC=0,90 [0,83 ;0,97] Flavones : RC=0,83 [0,77 ;0,90] Flavanones : RC=0,86 [0,80 ;0,93] Anthocyanines : RC=0,90 [0,83 ;0,97] Polymères : RC=0,88 [0,82 ;0,96] Proanthocyanidines : RC=0,83 [0,77 ;0,90]

ECR : Essai contrôlé randomisé, BDI : Beck depression inventory, CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression, DHQ : Dietary history questionnaire, EuroFIR : European Food Information Resource, FFQ : Fréquentiel alimentaire, GDS : Geriatric depression scale, HAM-D : Hamilton depression rating scale, HR : Hazard ratio, HRSD, NHS : Nurses' Health Study, RC : rapport de côtes, USDA : US Department of Agriculture, Zung SDS : Zung Self rating depression scale

#### 1.4.3.4.2. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments naturels exclusivement synthétisés par les plantes et par certains micro-organismes, qui sont responsables de leurs couleurs. Les caroténoïdes sont plus particulièrement des composés lipophiles qui ont pour structure commune un long squelette carboné de 40 atomes (C40), particulièrement connus pour leurs activités antioxydantes. Parmi plus de 600 caroténoïdes retrouvés dans la nature, six sont majoritairement identifiés chez l'Homme et représentent plus de 95 % des caroténoïdes présents dans le plasma humain. Ils se distinguent en deux groupes : l' $\alpha$ -carotène, le  $\beta$ -carotène et le lycopène au sein des carotènes (non oxygénés) ; et la lutéine, la zéaxanthine et la  $\beta$ -cryptoxanthine au sein des xanthophylles (oxygénés) (135) (**Figure 10**).

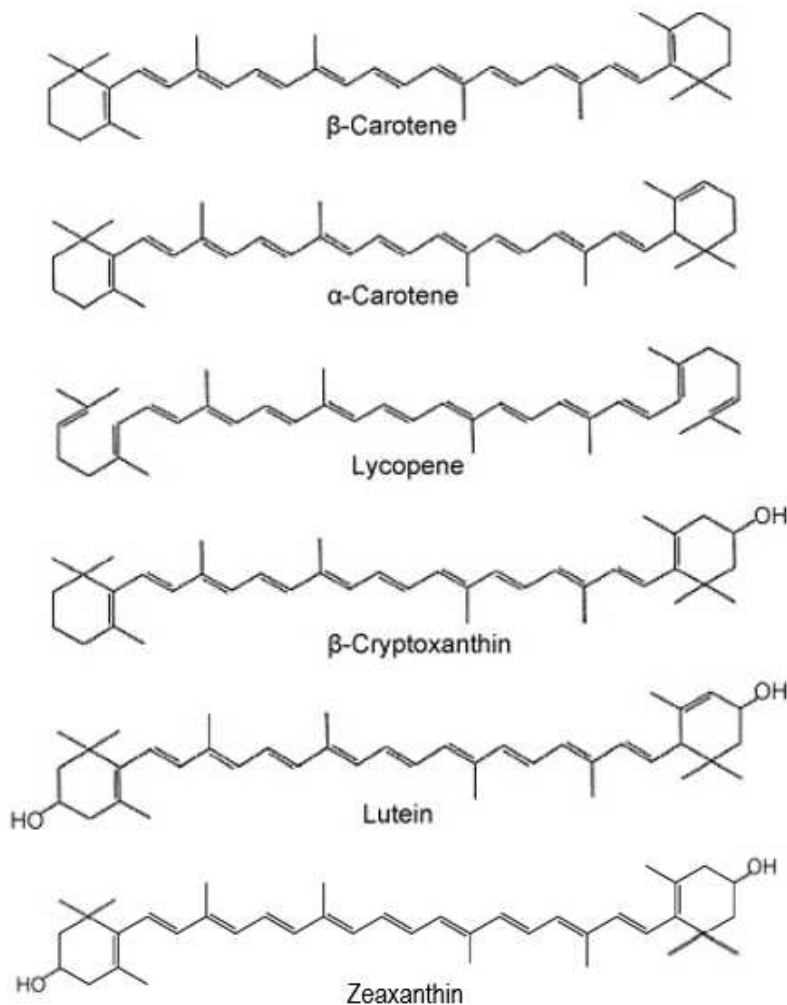


Figure 10 : Représentation biochimique des 6 principaux caroténoïdes présents dans le plasma humain (250)

#### Les carotènes

Plusieurs carotènes ont déjà été associés à des effets bénéfiques sur certaines maladies liées au vieillissement comme les maladies neurodégénératives ou les maladies cardiovasculaires. Comme déjà brièvement énoncé, l' $\alpha$ -carotène et le  $\beta$ -carotène ont pour particularité d'être des précurseurs de la vitamine A. Ils sont retrouvés dans les fruits et légumes jaunes-orangés qu'ils colorent, comme les

carottes, les oranges, les patates douces et les mangues. Le **lycopène** est quant à lui principalement retrouvé dans les tomates et ses produits dérivés, mais également dans des quantités plus faibles dans la pastèque, le raisin, la papaye et la goyave (251,252).

#### *Les xanthophylles*

La **lutéine** et la **zéaxanthine** sont parmi les caroténoïdes qui ont été le plus étudiés en relation avec les maladies oculaires, du fait de leur présence dans l'œil. Leurs effets bénéfiques sur les maladies oculaires et neurologiques ont été observés à plusieurs reprises. La lutéine est principalement retrouvée dans le jaune d'œuf, dans certains aromates (persil et basilic) et dans les épinards. La zéaxanthine est principalement apportée par les légumes à feuilles vertes, tels que les épinards, les salades et les choux. Aussi, le safran est une grande source connue de crocétine, un dérivé de la zéaxanthine, et a été associé à de nombreux effets bénéfiques sur la santé humaine, incluant les maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives. Enfin, la **β-cryptoxanthine**, un autre précurseur de la vitamine A, a surtout été retrouvée dans les agrumes, le kaki, la pêche et la papaye (252–255).

La biodisponibilité des caroténoïdes dépend de nombreux facteurs, et notamment des lipides, qui sont leurs principaux transporteurs dans le plasma sanguin et qui favorisent donc leur assimilation. Aussi, en plus de leurs propriétés antioxydantes connues, des effets bénéfiques de certains caroténoïdes ont également été observés sur le diabète, les maladies cardiovasculaires, du foie, de la peau et neurodégénératives (135,251).

Une revue de la littérature sur la relation entre l'apport en caroténoïdes et la dépression nous a permis d'identifier plusieurs études.

#### **Caroténoïdes et dépression en population générale**

Tout d'abord, une méta-analyse menée par Yu *et al.* en 2022, identifiait 12 études en population générale, dont 2 études chez les personnes âgées (256). La combinaison de l'ensemble des résultats révélait que les apports en caroténoïdes totaux (4 études), α-carotène (5 études), β-carotène (7 études), lycopène (3 études) et lutéine et/ou zéaxanthine (3 études) étaient plus faibles chez les individus dépressifs (identifiés à l'aide de diverses échelles de dépression ou du diagnostic selon le DSM-IV) par rapport aux témoins. En revanche, l'apport en β-cryptoxanthine (4 études) n'était pas significativement différent en fonction du statut de dépression. Dans une 2<sup>nde</sup> méta-analyse de la même année, Zhang *et al.* s'étaient aussi particulièrement intéressés à l'apport en β-carotène et avaient identifié 16 études observationnelles sur le sujet (dont 3 études chez des personnes âgées) : la combinaison des résultats rapportait qu'un apport plus élevé en β-carotène était associé à un plus faible risque de dépression, et que les apports étaient plus élevés dans les groupes témoins par rapport aux cas de dépression identifiés à l'aide de diverses échelles ou d'un diagnostic (198).

À notre connaissance, peu d'ECR ont été menés dans le but d'étudier les potentiels effets de caroténoïdes sur les symptômes dépressifs. Parmi les ECR identifiés, deux exploraient plus spécifiquement des



complémentations en lutéine et/ou zéaxanthine : un 1<sup>er</sup> ECR préventif, basé sur 59 adultes sains âgés de 18 à 25 ans, observait qu'une complémentation de 12 mois en zéaxanthine, méso-zéaxanthine et lutéine améliorait significativement les symptômes dépressifs (mesurés par l'échelle BDI), qui n'était pas observé dans le groupe placebo ; un 2<sup>nd</sup> ECR thérapeutique, basé sur 90 adultes âgés de 40 à 75 ans présentant des troubles cognitifs auto-déclarés, n'observait quant à lui pas d'amélioration significative des symptômes dépressifs (mesurés par l'échelle Profile of Mood States (POMS) après une complémentation de 6 mois en lutéine et zéaxanthine (257,258).

#### Caroténoïdes et dépression chez les personnes âgées

Parmi les études chez les personnes âgées retenues par Yu *et al.* et par Zhang *et al.* dans les méta-analyses, une 1<sup>ère</sup> étude commune, menée par Thi Thu Nguyen *et al.*, était basée sur une population de 1 634 Japonais âgés de 74 ans (+/- 7 ans) en moyenne et ne rapportait pas de résultat significatif entre l'apport en  $\beta$ -carotène (estimés à l'aide d'un BDHQ croisé avec les tables de composition alimentaires japonaises) et les symptômes dépressifs (identifiés à l'aide de la GDS) (259).

Zhang *et al.* avaient identifié 2 autres études transversales supplémentaires chez les personnes âgées. Tout d'abord, Payne *et al.* avaient mené une étude de type cas-témoin chez 278 personnes âgées de 60 ans et plus, dont 144 atteintes de dépression (260). Les apports en 6 principaux caroténoïdes avaient été estimés à l'aide d'un FFQ (NutritionQuest) et la dépression était estimée à l'aide du Duke Depression Evaluation Schedule. Les apports en  $\beta$ -cryptoxanthine étaient significativement plus élevés chez les cas par rapport aux témoins (différence moyenne=0,003 +/-0,001,  $p<0,007$ ) tandis que les autres caroténoïdes n'étaient pas significativement différents en fonction du statut de dépression. Ensuite, Oishi *et al.* avaient mené une étude transversale basée sur 279 Japonais âgés de 65 à 75 ans (dont 47,6 % d'hommes) et observaient une association significative entre un apport en carotène plus élevé et une prévalence plus faible de dépression (estimée à l'aide de la CES-D) chez les hommes uniquement (RC=0,36, IC à 95 %=[0,13 ; 0,98] pour les individus appartenant au T3 vs T1) (261).

De plus, Yu *et al.* avaient également identifié une étude longitudinale chez les personnes âgées. Menée par Milaneschi *et al.* sur les niveaux de caroténoïdes plasmatiques chez 958 individus Italiens âgés en moyenne de 74 ans (+/- 7 ans) à l'inclusion, les auteurs observaient qu'un niveau plasmatique plus élevé de caroténoïdes totaux était associé à un plus faible risque de développer une dépression (CES-D $\geq$ 20) après 6 ans de suivi (RC=0,72, IC à 95 %=[0,52 ; 0,99] pour une augmentation d'un écart type équivalent à 0,68  $\mu$ mol/L) (262).

Enfin, dans une étude longitudinale menée auprès d'Australiens âgées de 55 à 85 ans, Lai *et al.* avaient observé une association significative en se basant sur un sous-échantillon de 111 individus, pour lesquels une mesure plasmatique avait été réalisée : des plus hauts niveaux plasmatiques de la combinaison de zéaxanthine et lutéine étaient significativement associés à un plus faible risque de développer une dépression (CES-D) au bout de 5 ans, mais uniquement chez les hommes (189).

Les caroténoïdes sont des nutriments potentiellement pertinents pour leurs effets anti-inflammatoires et antioxydants à explorer face à la dépression, mais la littérature existante, notamment chez les personnes âgées, doit encore être étayée : deux études longitudinales ont été identifiées, les auteurs de la 1<sup>ère</sup> étude observaient une association significative entre un niveau plasmatique plus élevé de caroténoïdes totaux et un risque plus faible de développer une dépression et ceux de la 2<sup>nd</sup>e observaient que des niveaux plasmatiques plus élevés de lutéine+zéaxanthine étaient associés à un risque plus faible de développer une dépression dans un petit échantillon d'hommes.

Les études identifiées sur le lien entre caroténoïdes et dépression étaient également plus rares. Nous avons aussi choisi de présenter un tableau récapitulatif reprenant l'ensemble des études identifiées et citées sur cette association (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Synthèse des études de l'association entre caroténoïdes et dépression en population générale et chez les personnes âgées

Auteurs (Année)	Type d'étude	Population(s) d'étude	Mesure exposition / évènement	Résultats
<b>Population générale</b>				
Yu <i>et al.</i> (2022) (256)	Revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles  12 études observationnelles : - 8 transversales - 3 cas-témoins - 1 étude longitudinale	N=33 466 individus  7 études mixtes 5 études féminines  7 études chez des adultes 3 études chez des adolescents 2 études chez des personnes âgées ≥65 ans	Apports en caroténoïdes ou caroténoïdes plasmatiques :  Caroténoïdes totaux (4 études), α-carotène (5 études), β-carotène (7 études), lycopène (3 études), lutéine et/ou zéaxanthine (3 études), β-cryptoxanthine (4 études) à l'aide de FFQ, BDHQ, rappels des 24 heures + bases de données USDA et Nutritionist IV  Dépression : PHQ, CES-D, BDI, GDS, DASS-21 et diagnostic selon le DSM-IV	Combinaison des résultats : Caroténoïdes totaux : RC=0,61 [0,53 ; 0,71] α-carotène : RC=0,71 [0,60 ;0,83] β-carotène : RC=0,61 [0,52 ;0,70] Lycopène : RC=0,71 [0,55 ;0,90] Lutéine +/- Zéaxanthine : RC=0,53 [0,43 ;0,66]
Zhang <i>et al.</i> (2022) (198)	Revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles  16 études observationnelles : - 12 transversales - 4 cas-témoins	N=54 084 individus  9 études mixtes 6 études féminines 1 étude masculine  10 études chez des adultes 3 études chez des adolescents  3 études chez des personnes âgées >60 ans	Apports en β-carotène : à partir de FFQ ou rappel des 24 heures  Dépression : CES-D, BDI, PHQ, GDS, diagnostic selon le DSM-IV	Combinaison des résultats : β-carotène : RR=0,63 [0,55 ;0,72]  β-carotène plus élevé dans les groupes témoins par rapport aux cas de dépression : SMD= -0,34 [-0,48 ; -0,20]
<b>Personnes âgées</b>				
Thi Thu Nguyen <i>et al.</i> (2017) (259) Japon	Étude transversale	N=1 634 individus Âge moyen 74 ans (+/-7 ans)	Apport en β-carotène : à l'aide d'un BDHQ + tables de composition alimentaires japonaises Symptômes dépressifs : GDS	Résultat non significatif

Payne <i>et al.</i> (2012) (260) États-Unis	Étude cas-témoin	N=278 individus ≥60 ans Dont 144 cas de dépression	Apports en 6 caroténoïdes : à l'aide d'un FFQ (NutritionQuest)  Dépression : Duke Depression Evaluation Schedule	Apports en β-cryptoxanthine significativement plus élevés chez les cas par rapport aux témoins : Différence moyenne=0,003 +/- 0,001, p<0,007
Oishi <i>et al.</i> (2009) (261) Japon <i>Non accessible</i>	Étude transversale	N=279 individus 65-75 ans 47,6 % d'hommes	Apports en carotène : Non précisé  Dépression : CES-D	T3 vs T1 Carotènes : RC=0,36, IC à 95 %=[0,13 ;0,98]
Milaneschi <i>et al.</i> (2011) (262) Italie	Étude longitudinale	N=958 individus Âge moyen 74 ans (+/- 7 ans) Suivis 6 ans 55,7 % de femmes	Caroténoïdes plasmatiques mesurés par HPLC à l'inclusion  Dépression : CES-D≥20 à 3 et 6 ans	+ 1 écart type équivalent à 0,68 μmol/L Caroténoïdes plasmatiques totaux : RC=0,72, [0,52 ;0,99]
Lai <i>et al.</i> (2016) (189) Australie	Étude longitudinale	N=2 035 individus 55-85 ans Suivis 5 ans	Dosage plasmatique réalisé chez 111 individus, dont 59 hommes  Dépression : CES-D	Q4 vs Q1 Lutéine + Zéaxanthine : β = -0,815 [-1,502 ; -0,127] chez les hommes

BDI : Beck depression inventory, BDHQ : Brief dietary history questionnaire, CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression, DASS : Depression anxiety and stress scale, DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, FFQ : Fréquentiel alimentaire, GDS : Geriatric depression scale, HPLC : High performance liquid chromatography, PHQ : Patient health questionnaire, Q : Quartile, RC : rapport de côtes, RR : Risque relatif, SMD : Différence moyenne standardisée, T : Tercile, USDA : US Department of Agriculture

Cette synthèse des travaux existants souligne que les études sont relativement nombreuses en population générale, particulièrement pour les acides gras et certaines vitamines, alors qu'elles sont limitées chez les personnes âgées.

- i) Dans la population âgée, de potentiels effets thérapeutiques des **acides gras oméga-3** sur les symptômes dépressifs ont été suggérés, mais ne sont pas retrouvés en prévention.
- ii) Les études en population âgée ne rapportent pas de résultats concluants sur les potentiels effets des **vitamines A, B, C et E**.
- iii) Concernant la **vitamine D**, les preuves sont plus nombreuses, suggérant une association entre des niveaux plasmatiques plus élevés et un risque réduit de dépression, mais les ECR sont non concluants.
- iv) Les études longitudinales sont rares sur les **minéraux et oligo-éléments**, mais deux études identifient tout de même le **zinc** avec un potentiel effet protecteur sur la dépression chez les personnes âgées.
- v) Une étude longitudinale sur l'association entre des apports en **polyphénols** et le risque de dépression a été identifiée dans une population âgée, suggérant des bénéfices de certaines sous classes de polyphénols uniquement chez des femmes.
- vi) Les **caroténoïdes** étaient explorés dans deux études longitudinales chez des personnes âgées, une en faveur d'un potentiel effet protecteur d'un niveau plasmatique plus élevé de caroténoïdes totaux sur le risque de dépression, l'autre suggérant un potentiel effet protecteur d'un niveau plasmatique plus élevé de lutéine et zéaxanthine combinées sur le risque de dépression chez les hommes uniquement.

## Synthèse globale des études nutrition et dépression

Pour conclure, l'analyse des études observationnelles dans la littérature suggère de manière récurrente l'existence d'une relation entre l'alimentation et la dépression à travers des études longitudinales :

- Une adhérence plus élevée à des profils alimentaires « sains » comme le régime méditerranéen, ou basés sur des consommations de fruits, légumes, légumineuses et poisson, était associée à un risque réduit de dépression en population générale et plus rarement chez des personnes âgées, avec des résultats pas toujours concordants pour le régime méditerranéen ;
- Des consommations plus élevées de certains aliments comme les fruits, les légumes, le poisson, le thé, et le café étaient associées à un risque réduit de dépression à la fois en population générale et chez des personnes âgées ;
- Des apports nutritionnels caractéristiques de ces aliments, c'est-à-dire, en acides gras polyinsaturés oméga-3, en vitamines A, B, C, D et E, en magnésium, en sélénium, en zinc, en polyphénols et en caroténoïdes, ont été associés à des moindres risques de dépression en population générale, mais les études manquent en population âgée, tout particulièrement sur les polyphénols et caroténoïdes.
- Aucune étude longitudinale n'a été identifiée sur l'apport concomitant en de multiples nutriments qui pourraient jouer un rôle bénéfique sur la dépression (avec une approche par profil).



## 1.5. Objectifs

### 1.5.1. Bilan des connaissances

Ces travaux de thèse s'appuient sur le résumé de ces constats :

- La dépression est une maladie complexe d'origine multifactorielle qui implique l'axe intestin-cerveau ;
- Cette maladie n'est pas curable, malgré des traitements antidépresseurs existants axés sur les symptômes ; de plus, ces traitements ne sont pas toujours efficaces et ils sont responsables de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses, d'autant plus dans une population âgée potentiellement polypathologique et polymédiquée ;
- L'alimentation comme exposition modifiable semble être une piste intéressante pour prévenir la dépression, et de potentiels effets protecteurs de certains régimes alimentaires, aliments et nutriments ont été mis en évidence contre le risque de survenue de la dépression en population générale, mais plus rarement chez des personnes âgées ;
- Enfin, les mécanismes impliqués dans le processus de dépression, mais aussi les comportements alimentaires et l'assimilation des aliments sont différents chez les personnes âgées par rapport à la population générale, ce qui suggère une exploration du sujet plus spécifiquement dans cette population âgée.

Une recherche approfondie dans la littérature nous a permis de mettre en évidence les limites des études actuelles et notamment le fait qu'elles soient relativement peu nombreuses chez les personnes âgées avec un design longitudinal (**Figure 11**).



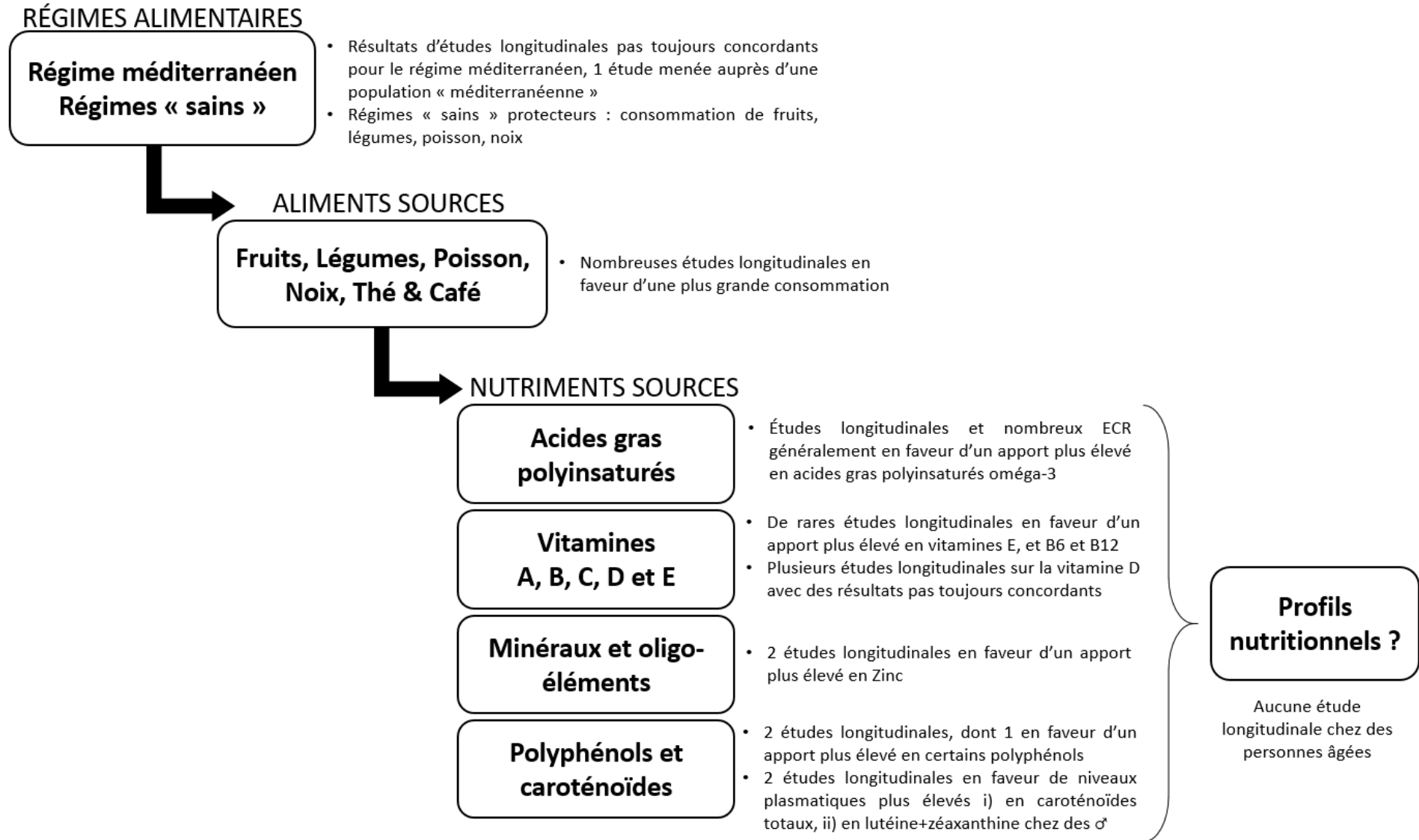


Figure 11 : État des connaissances du lien entre alimentation et dépression chez les personnes âgées (avril 2024).

En effet, à notre connaissance, les études sur le régime méditerranéen n'étaient pas toujours concordantes dans leur conclusion, et une seule étude longitudinale était menée dans une population âgée vivant proche du bassin méditerranéen.

Ensuite, aucune étude longitudinale n'a été menée en population âgée sur l'association entre des profils nutritionnels et le risque de dépression, alors que de potentiels effets synergiques entre les nutriments peuvent survenir lorsqu'ils sont apportés par des aliments communs.

En dehors des acides gras polyinsaturés, de la vitamine D et du zinc, les études longitudinales menées sur les acides gras, vitamines et minéraux sont rares en population âgée.

De plus, deux études longitudinales ont été menées sur l'association entre des familles de polyphénols et le risque de dépression, dont une observant une association significative en faveur d'un apport plus élevé en certaines familles (uniquement des flavonoïdes) dans une population âgée exclusivement féminine ; sachant qu'aucune n'a été conduite dans une population âgée mixte, utilisant une approche par profil, qui semblerait judicieuse face à ces nutriments qui ont de multiples sources alimentaires communes.

Enfin, deux études longitudinales ont été menées sur la relation entre les niveaux de caroténoïdes plasmatiques et le risque de dépression dans des populations âgées, mais ces dernières ne prenaient pas en compte les lipides, principaux transporteurs des caroténoïdes dans le plasma sanguin, qui ont un rôle important sur leur biodisponibilité et sur ce qui est ensuite réellement absorbé par l'organisme.

### 1.5.2. Objectifs

Une étude plus approfondie de la recherche de potentiels facteurs nutritionnels protecteurs vis-à-vis du développement de la dépression chez la personne âgée est donc l'objectif général de ces travaux, qui s'articulera autour de deux objectifs secondaires qui ont été explorés en utilisant les données de la cohorte des 3-Cités (3C) incluant des personnes âgées de 65 ans et plus, suivies pendant 18 ans :

- i) Étude des associations entre profils alimentaires et nutritionnels, *a priori* et *a posteriori*, et risque de SD chez les personnes âgées :
  - Adhérence au régime méditerranéen ;
  - Profils nutritionnels ;
  - Profils d'apport en polyphénols ;
- ii) Étude des associations entre concentrations plasmatiques en nutriments et risque de SD chez les personnes âgées :
  - Concentration en caroténoïdes plasmatiques ;
  - Concentration en vitamine D plasmatique.

L'ensemble de ces travaux financés par Activ'Inside entrait plus particulièrement dans le cadre d'un large projet de recherche « Silver Brain Food » (SBF) mené en collaboration entre des partenaires académiques (les laboratoires NutriNeuro et Bordeaux Population Health) et industriels (Activ'Inside, Senes Solution). Le projet SBF avait pour objectif principal le développement de solutions, produits et services personnalisés pour accompagner les personnes âgées dans la prévention du déclin cognitif et des maladies associées comme la dépression, à partir d'une alimentation riche en nutriments essentiels à une bonne santé cérébrale.

## II. Matériels et Méthode

### 2.1. La Cohorte des 3-Cités

#### 2.1.1. Design

La population d'étude était issue de la cohorte des 3C, une étude populationnelle de personnes âgées de 65 ans et plus à l'inclusion, débutée en 1999 dans 3 villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier (263). L'objectif initial de cette étude était de rechercher les facteurs de risque vasculaires associés à la démence et aux troubles cognitifs dans le but de définir une population à risque. Pour être inclus dans 3C, les participants devaient :

- i) Avoir 65 ans ou plus,
- ii) Ne pas être institutionnalisés,
- iii) Vivre dans l'une des 3 villes au moment de l'inclusion.

Ils étaient recrutés aléatoirement à partir des listes électorales des 3 villes en 1999 et un premier courrier était envoyé au domicile des participants pour les inviter à participer à l'étude. En l'absence de réponse, un 2<sup>nd</sup> contact téléphonique était réalisé. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité éthique de l'hôpital universitaire du Kremlin-Bicêtre et chaque participant avait signé un consentement éclairé et était libre d'accepter, ou de refuser, de réaliser une partie des examens (263).

Le recrutement a duré 2 ans, de mars 1999 à 2001 : 9 294 personnes ont été incluses, dont 2 104 participants de Bordeaux, 4 931 de Dijon et 2 259 de Montpellier. Le taux d'acceptation était de 37 % parmi les individus qui avaient été contactés (263).

Pour les participants de Bordeaux et Dijon, les informations étaient recueillies au cours d'un 1<sup>er</sup> entretien à domicile puis lors d'un 2<sup>nd</sup> entretien dans un centre médical pour recueillir des informations complémentaires. À Montpellier, les participants étaient invités à se rendre dans un centre de recherche clinique pour récolter l'ensemble des données nécessaires en une seule visite. Les informations recueillies étaient des données sociodémographiques et de mode de vie, des données biologiques, des mesures vasculaires, des données cliniques (antécédents médicaux, anthropométriques...) et des données cognitives et psychologiques (263).

Une grande partie des données récoltées étaient similaires dans les 3 villes, mais certaines étaient spécifiques à un centre, notamment pour des études ancillaires. Les individus étaient ensuite revus régulièrement, tous les 2 à 3 ans, pour récolter de nouvelles informations et mettre à jour les données, jusqu'en 2011 pour Dijon (6 suivis), jusqu'en 2013 pour Montpellier (7 suivis) et jusqu'à aujourd'hui pour Bordeaux qui comptabilise 8 suivis complets, un 9<sup>ème</sup> étant actuellement en cours (263).

#### 2.1.2. La cohorte bordelaise

Pour une grande partie de nos analyses, nous nous sommes plus spécifiquement basés sur l'échantillon bordelais, pour lequel un recueil nutritionnel détaillé avait été réalisé au 1<sup>er</sup> suivi en 2001.

L'échantillon bordelais était composé de 2 104 individus recrutés en 1999-2001. Au 1<sup>er</sup> suivi (2001-2002), ils étaient 1 755 à avoir été revus en entretien et à avoir participé aux enquêtes alimentaires constituées d'un rappel des 24 heures et d'un FFQ.

Les visites suivantes avaient eu lieu en 2003-2004 (2<sup>ème</sup> suivi), 2006-2007 (4<sup>ème</sup> suivi), 2009-2010 (5<sup>ème</sup> suivi), 2011-2012 (6<sup>ème</sup> suivi), 2013-2014 (7<sup>ème</sup> suivi) et 2017-2018 (8<sup>ème</sup> suivi). Le 3<sup>ème</sup> suivi (2004-2005) n'a pas été exploité car il consistait en un bref entretien téléphonique. Un 9<sup>ème</sup> suivi est actuellement en cours (114 personnes ont été vues à ce jour, en avril 2024). Les individus pouvaient être absents à une visite de suivi et participer à la visite suivante, ils n'étaient donc pas perdus de vue. Les effectifs diminuaient au fur et à mesure de l'avancée dans le temps, cette perte étant imputable aux individus véritablement perdus de vue et aux individus décédés, ces derniers augmentant progressivement avec le vieillissement des participants (**Figure 12**).

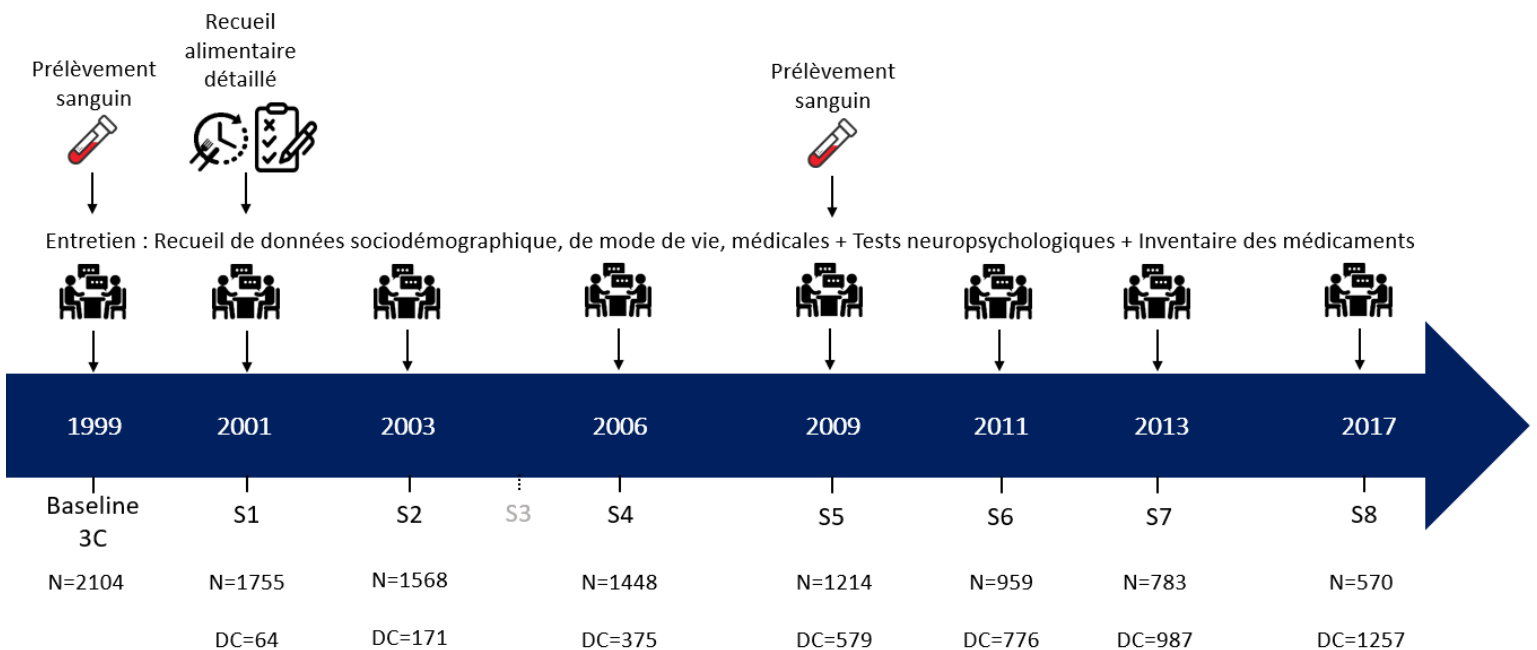


Figure 12 : Design de la cohorte 3C Bordeaux

S=suivi ; DC=Décès cumulés

Comme nous avons exploré le lien entre des paramètres de nutrition et le risque de développer une SD au cours du suivi, nous avons systématiquement exclus les cas prévalents de SD (définis plus loin), ainsi que les individus sans information (avec donnée manquante) sur la SD au moment considéré comme le début de l'étude pour chacune de nos analyses (parfois l'inclusion dans 3C, parfois le 1<sup>er</sup> suivi, date de l'enquête alimentaire). Aussi, si les individus n'étaient pas revus en entretien une deuxième fois (avec une 2<sup>nd</sup>e mesure de SD), ces derniers étaient également exclus.

Nous avons également choisi d'exclure les individus avec une donnée manquante sur l'exposition d'intérêt spécifique à chacune de nos analyses, conduisant à des échantillons différents. Enfin, nous avons aussi choisi d'exclure les individus ayant une démence au moment considéré comme le début de

l'étude lorsque la mesure de l'exposition était basée sur des données alimentaires auto-déclarées, considérant que la démence pouvait induire un potentiel biais de mesure sur les données récoltées.

## 2.2. Données socio-démographiques, de mode de vie et de santé

À l'inclusion, les individus étaient vus en entretien en face à face par des infirmiers ou psychologues formés qui leur administraient un questionnaire standardisé. Cet outil recueillait de multiples informations sur leurs caractéristiques sociodémographiques, professionnelles, mais également médicales (antécédents médicaux et problèmes de santé actuels). Un auto-questionnaire était également rempli par les participants, notamment pour recueillir les informations sur le mode de vie, les loisirs, le sommeil et certains antécédents médicaux non renseignés en face-à-face. En plus de ces questionnaires, une batterie de tests cognitifs et psychologiques était réalisée (dont le Mini Mental State Examination (MMSE) et l'échelle CES-D) et les individus suspects de démence à cette évaluation étaient en plus examinés par un neurologue (à Bordeaux, mais aussi à Montpellier). Le diagnostic et l'étiologie de la démence étaient ensuite posés par un comité d'experts neurologues indépendants. Des échelles évaluant l'autonomie et les activités instrumentales de la vie quotidienne étaient également renseignées (263).

Au cours de l'entretien, les prescriptions médicales des participants et les boîtes de médicaments inventoriées au domicile des participants permettaient de recueillir les informations sur les traitements médicaux consommés dans le mois. Les médicaments étaient enregistrés avec le code de la classification ATC de l'OMS (263).

Enfin, un examen clinique était également réalisé incluant des mesures de pression artérielle, des mesures anthropométriques (poids, tailles, circonférences du bras, crâne... etc.) et un prélèvement sanguin pour 90 % des individus, permettant la création d'une biobanque (263).

## 2.3. Données alimentaires

### 2.3.1. Généralités sur les outils de mesures des expositions nutritionnelles

Les études nutritionnelles peuvent explorer l'alimentation à travers des mesures de consommations alimentaires ou d'apports nutritionnels, en se basant sur la consommation de ce composant alimentaire ou de son niveau plasmatique circulant.

Il est difficile de mesurer les consommations réelles d'un individu mais un moyen pour s'en rapprocher est de se baser sur la consommation déclarée, le recueil de telles informations étant relativement simple, peu cher et généralement bien accepté par les individus. De nombreux outils de recueils existent, parmi lesquels deux rétrospectifs sont régulièrement utilisés pour mesurer les consommations alimentaires :

- le FFQ qui permet de recueillir les fréquences de consommations hebdomadaires ou mensuels intégrant des aliments ou groupes d'aliments en portions (liste fermée d'aliments) ;

- le rappel des 24 heures, plus précis, qui rapporte les quantités de tous les aliments et boissons consommés à partir de photographies de portions, comme son nom l'indique, au cours des dernières 24 heures précédant l'entretien (enregistrement des consommations spontanées) (264).

La mesure des niveaux circulants de nutriments, qui représente plus précisément ce qui a réellement été assimilé par l'organisme permet de prendre en compte les facteurs intra-individuels (physiologie et métabolisme) et la biodisponibilité des nutriments. Ces mesures sont généralement possibles grâce à un acte invasif, le plus souvent une prise de sang (mais qui peut également être un recueil d'urines), qui est moins facilement accepté par les individus et nécessite du personnel qualifié, le transport et le stockage des liquides biologiques, représentant de la logistique supplémentaire et un certain coût. Ainsi, même si l'étude des niveaux plasmatiques des nutriments est au plus proche de ce qui a réellement été assimilé par l'organisme, ces travaux sont menés à de plus rares occasions.

Un recueil de données alimentaires plus ou moins détaillé avait été réalisé à chaque suivi dans la cohorte bordelaise, mais les questionnaires utilisés n'étaient pas standardisés. Les informations les plus détaillées avaient été récoltées au 1<sup>er</sup> suivi, à l'aide d'un rappel des 24 heures et d'un FFQ administrés par des diététiciens, détaillés ci-dessous. De plus, une prise de sang réalisée à l'inclusion dans 3C avait aussi permis de mesurer certains biomarqueurs nutritionnels, dont les détails sont précisés ci-après.

### 2.3.2. Fréquentiel alimentaire semi-quantitatif

Le FFQ semi-quantitatif administré au 1<sup>er</sup> suivi était composé de 148 items, permettant de mesurer les fréquences de consommations habituelles de 40 groupes d'aliments et boissons au cours des 3 repas principaux (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et de 3 collations (matin, après-midi, soir). Les modalités de réponses pour chaque item étaient : jamais ou <1 fois par mois, en nombre de fois par mois (1, 2 ou 3) ou en nombre de fois par semaine (entre 1 et 7) (**Annexe III**). Des questions d'utilisation plus générale de certains aliments (comme les matières grasses et produits allégés) étaient également posées (265,266). Des exemples sur les 2 types de questions proposées dans le FFQ sont illustrés **Figure 13**.

Vous rencontrerez principalement deux types de questions.

**1. Des questions sur la fréquence moyenne de consommation de tel ou tel aliment:**

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

- ✓ Si vous ne consommez jamais, ou très rarement l'aliment considéré, cochez la case située dans la colonne « Jamais ».
- ✓ Si vous consommez régulièrement l'aliment, mais moins d'une fois par semaine, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par mois ».
- ✓ Enfin si vous le consommez une fois par semaine ou plus, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par semaine ».

**2. Des questions sur la fréquence relative de consommation de telle ou telle variété d'une classe d'aliments:**

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- ✓ Cochez, sur chaque ligne, la case qui correspond le mieux à vos habitudes.

**Dans tous les cas, ne cochez qu'une seule case par ligne.**

Figure 13: Exemple proposé des 2 questions types rencontrées dans le FFQ au 1er suivi dans 3-Cités Bordeaux.

Cet outil permettant de recueillir les habitudes alimentaires a été complété par un rappel des 24 heures dans 3C Bordeaux pour obtenir des informations plus détaillées sur les quantités consommées à un moment donné.

### 2.3.3. Rappel des 24 heures

Le rappel des 24 heures interrogeait quant à lui sur la consommation spontanée de 716 aliments et boissons au cours des dernières 24 heures et les quantités consommées étaient estimées à l'aide de photographies de portions, éditées dans le cadre de l'étude SUPplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants (SU.VI.MAX) (267). Pour chaque aliment ou boisson, 7 portions étaient proposées (Figure 14) (268) :

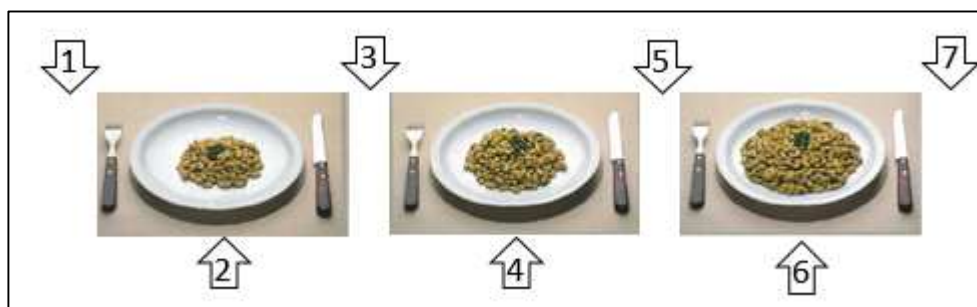


Figure 14 : Illustration des 7 portions proposées dans le rappel des 24 heures



Un tableau renseignait la correspondance entre la portion et le poids de l'aliment, qui permettait au diététicien d'enregistrer ces valeurs au sein du logiciel BILNUT® (SCDA Nutrisoft, Cerelles, France). Ce logiciel permettait d'estimer les quantités de nutriments consommés par chaque participant, notamment grâce à deux tables de composition françaises des aliments :

- La 2<sup>nd</sup>e édition du Répertoire général des aliments (1995) basé sur 800 aliments, qui est une version condensée de la banque de données du Centre Informatique sur la Qualité des Aliments (CIQUAL) (269) ;
- La version française de la 6<sup>ème</sup> édition (2000) de la table de composition des aliments proposés par Souci *et al.* pour les acides gras (270).

Ces deux outils permettait de mesurer les quantités de 50 nutriments (dont 23 acides gras, 10 vitamines, 7 minéraux et oligo-éléments et le  $\beta$ -carotène), ainsi que la consommation énergétique journalière totale (268).

Les autres caroténoïdes et les polyphénols n'étaient pas intégrés à ces tables de composition, mais des travaux précédents ont permis de les compléter :

- La teneur en lutéine et zéaxanthine des aliments a été estimée à partir de la base de données proposée par O'Neil *et al.* qui se sont notamment basés sur les données de 5 pays européens (France, Irlande, Royaume-Unis, Pays-Bas et Espagne) (271) ;
- Une correspondance entre les items du logiciel BILNUT® et la base de données Phenol-Explorer d'accès libre (*phenol-explorer.eu*, version 3.0 de 2013 contenant 502 composés de 452 aliments et boissons) a permis d'estimer la teneur en 396 polyphénols contenus dans les 716 aliments et boissons enregistrés à partir du rappel des 24 heures (272–274).

La teneur en  $\alpha$ -carotène, lycopène et  $\beta$ -cryptoxanthine des aliments consommés n'était pas estimée.

#### 2.3.4. Biomarqueurs plasmatiques

Un prélèvement sanguin était réalisé à l'inclusion chez les participants : les échantillons étaient prélevés à jeun, centrifugés et stockés à -80°C. Les principales mesures des paramètres biologiques (par exemple la glycémie, le cholestérol, les triglycérides et la créatinine) avaient été centralisées et réalisées par le laboratoire biochimique de l'hôpital universitaire de Dijon (263). Un 2<sup>nd</sup> prélèvement sanguin avait été réalisé au 5<sup>ème</sup> suivi (à 10 ans) dans un sous-échantillon de participants (comme illustré **Figure 11**).

En fonction des études ancillaires, d'autres paramètres biologiques, dont les concentrations en certains nutriments plasmatiques, ont été mesurés à partir des prélèvements sanguins, et notamment celui réalisé à l'inclusion, sur lequel nos travaux se sont essentiellement basés.

Tout d'abord, les acides gras plasmatiques ont pu être mesurés par chromatographie gazeuse (Trace, Thermoelectron, Cergy-Pontoise, France) et étaient exprimés en % des acides gras totaux (275). Concernant les vitamines B, la concentration en vitamine B6 était mesurée à partir d'une méthode de

chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (laboratoire CERBA, Saint-Ouen l'Aumône, France) et estimée en nmol/L, tandis que les concentrations en vitamines B9 et B12 étaient mesurées à partir d'une méthode immunologique (Architect Abbott i2000SR, laboratoire Exalab, Le Haillan, France) et estimées en nmol/L et pmol/L respectivement (276). D'un autre côté, la vitamine D circulante (ou 25-OH-D) a également pu être mesurée à partir d'une méthode immunologique (Architect 25-OH Vitamine D assay, Abbott Diagnostics, Allemagne) et était estimée en nmol/L (277). Enfin, les concentrations en rétinol (forme libre et estérifiée de la vitamine A), en  $\alpha$ -tocophérol (principale forme de Vitamine E identifiée dans le plasma humain), et des 6 principaux caroténoïdes plasmatiques ( $\alpha$ -carotène,  $\beta$ -carotène, lycopène, lutéine, zéaxanthine et  $\beta$ -cryptoxanthine) ont pu être mesurées par chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography HPLC, centre de recherche analytique DSM Nutritional Products) et étaient toutes estimées en  $\mu$ g/L (278,279). Ces travaux mettent en lumière l'importance de la collaboration, de l'interdisciplinarité et soulignent la complémentarité des équipes, laboratoires et professionnels dans la recherche.

## 2.4. Symptomatologie dépressive

Dans nos analyses principales, nous avons pu nous baser sur deux éléments pour définir la SD à chaque temps de suivi : les symptômes dépressifs à l'aide de la version française de l'échelle CES-D et la prise d'un traitement antidépresseur, à l'aide de l'inventaire des médicaments enregistrés par le code ATC.

### 2.4.1. Echelle CES-D

L'échelle CES-D était un questionnaire administré par un neuropsychologue lors d'un entretien en face-à-face à chaque suivi permettant de recueillir la fréquence de survenue de symptômes dépressifs la semaine précédant l'entretien. La version originale était composée de 20 symptômes ressentis, dont la fréquence était recueillie selon 4 modalités de réponse : « jamais ; très rarement », « occasionnellement », « assez souvent » et « fréquemment ; tout le temps ». Les symptômes négatifs (16 questions) étaient notés entre 0 (« jamais ; très rarement ») et 3 (« fréquemment ; tout le temps ») et les symptômes positifs (4 questions) étaient notés inversement.

Le score total allait de 0 à 60, des scores plus faibles indiquant une absence ou peu de symptômes dépressifs et des scores élevés indiquant des symptômes nombreux et, plus ou moins fréquents (280). En cas de données manquantes, le neuropsychologue pouvait également indiquer si l'individu était trop déprimé pour répondre ou s'il en était incapable intellectuellement (**Figure 15**).

## SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE

Je vais maintenant vous proposer des phrases qui décrivent les impressions que vous avez ressenties durant la semaine écoulée. Il ne s'agit plus de sentiments que vous éprouvez en général mais de vos impressions actuelles. Pour chacune de ces impressions, je vous demanderai de m'indiquer si vous l'avez ressentie jamais, occasionnellement, assez souvent ou fréquemment au cours de la semaine écoulée.

	Jamais, ou très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment, tout le temps
J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas				
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit				
J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis				
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres				
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais				
Je me suis senti(e) déprimé(e)				
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort				
J'ai été confiant(e) en l'avenir				
J'ai pensé que ma vie était un échec				
Je me suis senti(e) craintif(ve)				
Mon sommeil n'a pas été bon				
J'ai été heureux(se)				
J'ai parlé moins que d'habitude				
Je me suis senti(e) seul(e)				
Les autres ont été hostiles envers moi				
J'ai profité de la vie				
J'ai eu des crises de larmes				
Je me suis senti(e) triste				
J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas				
J'ai manqué d'entrain				

Si l'échelle CESD est incomplète, précisez la raison

1.  Personne trop déprimée      2.  Incapacité intellectuelle

Figure 15 : Version française de l'échelle Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) proposée dans 3-Cités, 1999-2017.

Plusieurs seuils cliniques de l'échelle CES-D ont déjà été suggérés pour identifier une dépression par la communauté scientifique (281,282). Initialement, un seuil de 16/60 était proposé, seuil qui a été validé cliniquement pour identifier les cas de dépression chez les adultes et chez les personnes âgées (33,282–284). Il représente encore aujourd'hui le seuil de référence et est appliqué dans la majorité des études qui utilisent l'échelle CES-D pour estimer la dépression (281,282,284). Ce seuil a donc été choisi dans nos analyses principales : un individu ayant un score à l'échelle CES-D  $\geq 16$  était considéré comme

atteint d'une SD. Dans le cas où les individus étaient trop déprimés pour répondre, l'investigateur le précisait et les individus concernés étaient également considérés atteints d'une SD.

Un seuil spécifique au sexe a également été proposé, suggérant que les symptômes dépressifs étaient exprimés différemment en fonction du sexe (280). Ce seuil est régulièrement utilisé dans les études françaises, il a donc été systématiquement exploré en analyse de sensibilité dans le cadre de nos travaux : les hommes qui avaient un score à la CES-D  $\geq 17/60$  et les femmes qui avaient un score à la CES-D  $\geq 23/60$  étaient considérés comme atteints par une SD (280).

Vilagut *et al.* a examiné en 2016 différents seuils de l'échelle CES-D utilisés pour définir la SD à travers une revue systématique et une méta-analyse en population générale (281). À partir de 28 études utilisant cet outil, les auteurs suggéraient d'utiliser un seuil de 20/60 pour identifier la SD (score CES-D  $\geq 20$ ), qui avait une spécificité plus élevée (meilleure distinction des non-malades) et une sensibilité plus faible (moins bonne distinction des malades) que le seuil de 16 généralement utilisé (281). N'étant pas validé dans une population de personnes âgées, nous avons donc également choisi d'utiliser ce seuil lors d'analyses de sensibilité.

#### 2.4.2. Traitements antidépresseurs

Comme déjà précisé, l'inventaire des médicaments était réalisé à chaque suivi à partir des prescriptions médicales et vérifié à l'aide des boîtes de médicaments identifiés au domicile des participants. Les médicaments étaient ensuite enregistrés sous leur code ATC de l'OMS. Le code ATC des antidépresseurs « N06A » nous a ainsi permis d'identifier les individus traités par un antidépresseur (82).

#### *Définition de la Symptomatologie Dépressive (SD)*

La SD était définie par un score CES-D  $\geq 16$  et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur à chaque temps de suivi.

## 2.5. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.1.2, environnement RStudio) et la significativité statistique était considérée pour une p-valeur < 0,05.

### 2.5.1. Statistiques descriptives

Dans chacune des analyses, après une sélection de l'échantillon d'étude, une première étape descriptive des caractéristiques sociodémographiques, des habitudes de vie, des données médicales, de l'exposition et de l'évènement d'intérêt était systématiquement réalisée. Des comparaisons étaient réalisées en fonction du sexe, de l'exposition nutritionnelle ou de la SD, du statut d'inclusion (oui/non), et en fonction de la présence de données manquantes ou non (des participants avec données complètes par rapport à ceux ayant au moins une donnée manquante sur un facteur de confusion). Les tests utilisés pour réaliser ces comparaisons étaient des tests paramétriques ou non paramétriques. Ainsi, pour les variables qualitatives, un test du Chi-2 était réalisé quel que soit le nombre de groupes comparés, ou un test du Chi-2 de Yates ou un test de Fisher exact quand les effectifs n'étaient pas suffisants. Pour les variables quantitatives, dans le cas d'une comparaison de 2 groupes (hommes vs femmes par exemple), un test de Student était réalisé ou un test de Welch dans le cas de variances inégales. Dans le cas d'une comparaison de plus de 2 groupes (des terciles (T) de consommation par exemple), une analyse de la variance était réalisée, ou un test de Welch dans le cas de variances inégales.

### 2.5.2. Identification de profils

L'alimentation dans sa globalité peut se mesurer, entre autres, à l'aide de deux stratégies qui sont couramment utilisées en épidémiologie nutritionnelle : la méthode *a priori* basée sur des scores construits à partir de régimes/recommandations définis dans la littérature, et celle *a posteriori* basée sur les données réelles recueillies (285).

#### 2.5.2.1. Méthode *a priori*

La méthode *a priori* consiste plus précisément à mesurer l'adhérence de la population d'étude à un régime connu et défini (ou à des recommandations), généralement à travers des scores, et s'intéresse ensuite aux associations entre les différents niveaux d'adhérence au régime et un évènement de santé (285). Parmi les régimes les plus connus et étudiés, le régime méditerranéen a été largement mis en évidence pour ses bénéfices sur la santé (151,152,286). Dans le cadre de ces travaux de thèse, l'étude de l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen et le risque de SD a été examinée, des détails seront apportés dans la méthodologie spécifique de cette étude.

#### 2.5.2.2. Méthode *a posteriori*

La méthode *a posteriori* se base quant à elle sur les consommations réelles et extrait des comportements que l'on peut apparenter à des habitudes, identifiées directement à partir de la population d'étude (basés sur les données), et explore ensuite le lien entre ces habitudes et un évènement de santé. Appliquée à des données multidimensionnelles, cette méthode permet d'identifier des profils à partir de techniques de réduction de dimensions telles que l'ACP, la Régression de Rangs Réduits (RRR), ou encore la

régression Partial Least Squares (PLS) (287–289). Ces techniques sont toutes les trois pertinentes pour résumer les données de grandes dimensions dans les études nutritionnelles et le choix de la technique utilisée doit être orienté par l'objectif de l'étude et les données disponibles.

Dans certains cas, la méthode *a priori* et celle *a posteriori* sont combinées : une première sélection de variables alimentaires est réalisée *a priori* en se basant sur la littérature ou sur les recommandations existantes, et ces variables sont ensuite intégrées dans une méthode exploratoire *a posteriori* de type ACP, RRR ou PLS, cumulant ainsi les potentiels effets bénéfiques identifiés des composantes alimentaires et leurs corrélations lorsqu'elles sont consommées ensembles.

Certains objectifs de ces travaux de thèse sous-tendent une exploration de profils de consommation ou de profils plasmatiques. Pour répondre à ces sous-objectifs spécifiques, l'identification de profils au sein des échantillons d'étude était systématiquement réalisée *a posteriori* à partir d'une ACP.

- **Analyse en Composantes Principales : généralités**

Cette méthode déjà brièvement abordée est largement utilisée en épidémiologie nutritionnelle et semblait être la plus adéquate pour répondre à nos objectifs : résumer un ensemble de variables quantitatives en identifiant les profils de variables corrélées (les ressemblances entre les individus) (285,288,289). L'ACP pouvait être réalisée sur les apports quotidiens en nutriments pour l'exploration de profils d'apports, ou sur les niveaux circulants des nutriments pour l'exploration de profils plasmatiques. Les variables incluses dans l'ACP étaient systématiquement normées (centrées et réduites) comme les unités de mesures et les ordres de grandeur pouvaient être différents d'un nutriment à l'autre.

- **Choix du nombre de composantes**

Le nombre de profils (aussi appelés composantes) sélectionnés était basé sur le critère de *Kaiser* de rétention des valeurs propres et sur le critère de *Cattell* (aussi appelé critère du coude) (290).

Le critère de *Kaiser* inclut plus spécifiquement les composantes dont les valeurs propres sont supérieures à 1. La valeur propre d'une composante correspond à la quantité de variance de l'ensemble des données initiales (les nutriments inclus dans l'ACP) qui est résumée dans la composante. En divisant la valeur propre par le nombre de variables incluses dans l'ACP, on obtient le pourcentage d'inertie (ou d'information) expliqué par la composante, qui est un paramètre également utilisé pour déterminer la quantité d'informations résumée par la composante (sous la forme d'un pourcentage) (290).

De façon plus relative, le critère de *Cattell* sélectionne graphiquement le nombre de composantes à inclure à partir de la représentation des valeurs propres des composantes ou du pourcentage d'inertie : la détection d'un ralentissement dans la décroissance des valeurs propres (ou du % d'inertie) sépare les composantes à inclure des autres (**Figure 16**) (290).

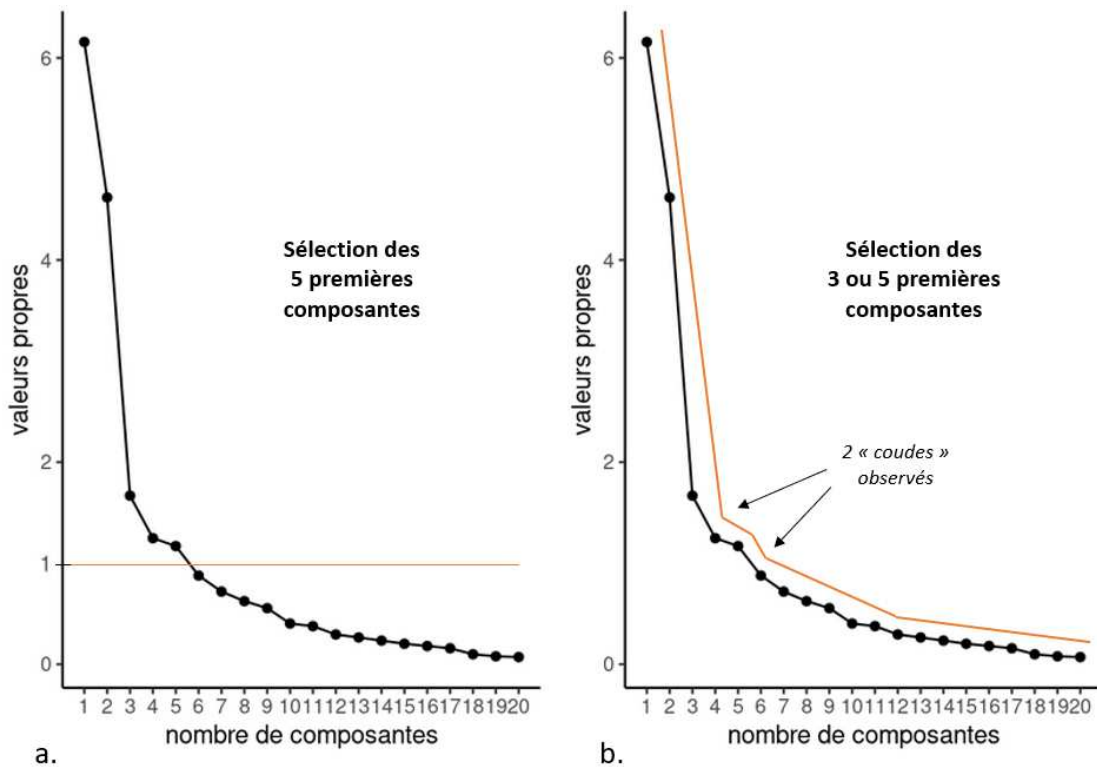


Figure 16 : Sélection du nombre de composantes selon le critère de Kaiser (a) ou selon le critère de Cattell (b)

- **Caractéristiques des composantes**

Enfin, pour chaque composante, l'ACP calcule les corrélations entre chaque variable (chaque nutriment) et la composante, et les coefficients de corrélation significativement associés à la composante sont triés par ordre décroissant (285,288,289). Dans le cadre de nos travaux, les nutriments estimés par le rappel des 24 heures ou dosés dans le plasma étaient retenus comme caractéristiques d'un profil si leur corrélation absolue avec le profil était supérieure ou égale à 0,50.

### 2.5.3. Statistiques analytiques

#### 2.5.3.1. Modèle de régression logistique à effets aléatoires

Pour étudier l'association entre les différentes expositions nutritionnelles et le risque de développer une SD au cours du temps, nous avons utilisé des modèles de régression logistique à effets aléatoires (aussi appelés modèles de régression logistique à effets mixtes). En effet, la SD était un événement binaire (oui/non), estimée à plusieurs temps de suivi, justifiant l'utilisation d'un modèle prenant en compte les données répétées. La SD est une maladie particulière présentant plusieurs trajectoires possibles et une potentielle réversibilité, motivant l'utilisation d'un tel modèle : un individu peut être atteint d'une SD récurrente (atteint à un suivi, en guérir au suivi ultérieur, de nouveau atteint à un suivi futur...); un individu peut être atteint d'un unique épisode de SD (atteint à un suivi puis indemne à tous les suivis ultérieurs); ou un individu peut être atteint d'une SD persistante (atteint à un suivi et ne jamais en guérir) (**Figure 17**).

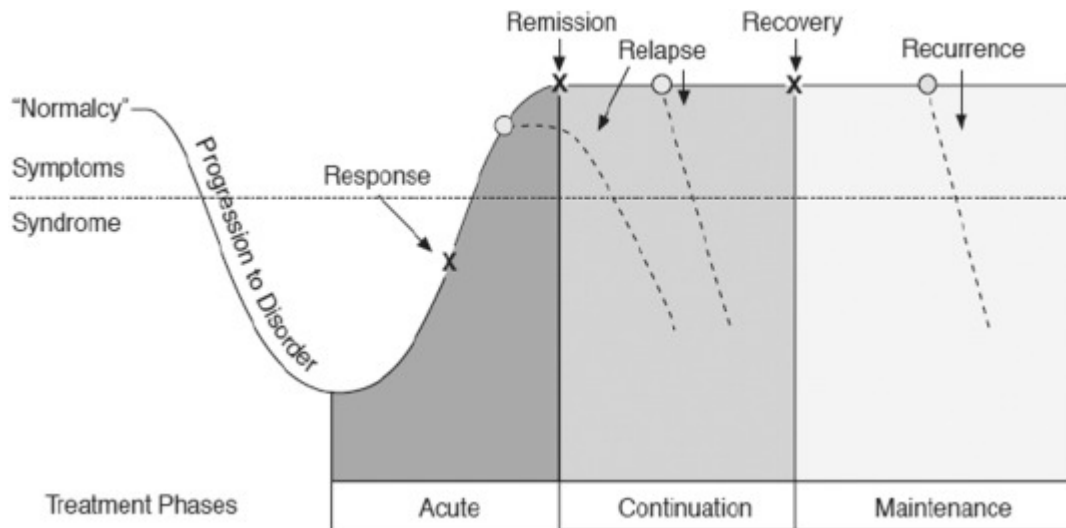


Figure 17 : Possibilité des différentes trajectoires de dépression, tiré de Dattani, 2021 (35)

L'utilisation d'un modèle à effets aléatoires semblait donc pertinente devant les spécificités de cette maladie, permettant de modéliser la probabilité d'avoir une SD (score CES-D $\geq$ 16 +/- traitement antidépresseur) au cours du temps (291). L'utilisation de données répétées dans ce type de modèle nécessite l'introduction d'effets aléatoires, qui symbolisent l'hétérogénéité des individus. Tout d'abord, plusieurs mesures chez un même participant induisent une corrélation intra-sujet dès l'inclusion, qui peut être représentée par un intercept aléatoire. Une pente aléatoire peut également être introduite traduisant la différence d'évolution en fonction du temps entre les individus (différentes trajectoires de SD possibles). Sous R, la fonction *glmer* du packages '*lme4*' nous a permis d'appliquer les modèles de régression logistique à effets aléatoires.

L'équation générale du modèle logistique avec un intercept et une pente aléatoire, pour le sujet *i* à la mesure répétée *j*, est la suivante :

$$\text{logit}(P(SD_{ij})) = \beta_0 + \beta X_{ij} + b_{0i} + b_{1i}t_{ij}$$

- Avec  $(b_{0i}, b_{1i})^T \sim \mathcal{N}\left(0, B = \begin{bmatrix} \sigma_0^2 & \sigma_{01} \\ \sigma_{01} & \sigma_1^2 \end{bmatrix}\right)$
- $\beta_0$  l'intercept ;
- $X_{ij}$  le vecteur de variables explicatives et  $\beta$  le vecteur des effets fixes associés ;
- $b_{0i}$  l'intercept aléatoire ;
- $b_{1i}$  la pente aléatoire et  $t_{ij}$  le temps où  $SD_{ij}$  est observé.

La structure de variance-covariance choisie était non-structurée (la covariance entre l'intercept et la pente aléatoire était estimée) et le choix des effets aléatoires introduits dans le modèle était basé sur le Critère d'Information d'Akaike (AIC). L'estimation des paramètres des modèles était réalisée par maximisation de la log-vraisemblance : test de Wald pour l'estimation de l'apport spécifique d'une seule



variable explicative (binaire ou quantitative) ou test du rapport de vraisemblance pour un test global et pour un sous ensemble de variables explicatives.

#### *2.5.3.2. Modèle curvilinéaire à effets aléatoires*

Aussi, dans mes travaux les plus récents, afin de pouvoir traiter toute l'information apportée par l'échelle CES-D, j'ai choisi de considérer les scores à cette échelle comme une variable quantitative. Les scores de l'échelle CES-D représentent une variable subjective mesurant les symptômes dépressifs, avec une distribution asymétrique (qui ne suit pas une loi normale). L'utilisation d'un modèle linéaire à effets aléatoires, adapté à des données répétées d'une variable quantitative continue qui suit une loi normale, ne semble donc pas approprié à ce type de données. En effet, le score CES-D a une distribution avec un effet plancher (beaucoup d'individus ont un score à 0) et l'écart d'un point en bas de l'échelle (entre 4 et 5 par exemple) n'est pas équivalent cliniquement à un écart d'un point plus haut sur l'échelle (entre 20 et 21 par exemple), où la présence de symptômes dépressifs est bien plus considérable. L'utilisation d'un modèle curvilinéaire à effets aléatoires (ou mixte) nous semblait donc plus adéquat pour traiter le score à l'échelle CES-D en continu. Lors de l'utilisation de ces modèles, le traitement antidépresseur n'était plus pris en compte dans la définition de l'évènement mais en tant que facteur de confusion.

Plusieurs fonctions de lien étaient testées pour modéliser la forme de la relation entre la variable et sa version normalisée, afin de choisir celle qui semblait la plus adaptée aux données parmi les suivantes : une fonction linéaire (équivalent à un modèle linéaire à effets aléatoires), une fonction de répartition Beta centrée et réduite, et une fonction de base de I-splines (avec différents choix possibles du nombre de nœuds). Le choix de la fonction de lien était basé sur le Critère d'information Bayésien (BIC).

#### *2.5.3.3 Sélection des facteurs de confusion*

Plusieurs facteurs de confusion ont été pris en compte dans l'étude de l'association entre chaque exposition nutritionnelle et le risque de SD, à partir d'un diagramme acyclique orienté (DAG) (réalisé sur le logiciel *DAGitty.net*) et de la littérature. La littérature existante permet de sélectionner en amont les potentiels facteurs de confusion dans la relation entre l'exposition nutritionnelle et la SD, et le DAG permet de choisir les variables d'ajustement à inclure dans le modèle à partir d'une représentation graphique des hypothèses causales (liens entre facteurs de confusion, exposition et évènement) (292). Un grand nombre de facteurs de confusion étant commun aux différentes analyses, le choix de ces derniers est expliqué ci-dessous.

#### *Âge et sexe*

Tout d'abord, les différences concernant l'âge et le sexe ont déjà été détaillées pour la dépression, les femmes y étant plus sujettes (16,54), tout comme les personnes âgées (41,46). De plus, nous avons vu que les habitudes alimentaires et les besoins nutritionnels étaient modifiés avec l'âge (137). Ils sont également différents entre les hommes et les femmes, notamment chez les personnes âgées, comme l'a mis en évidence une étude de clusters alimentaires dans la cohorte bordelaise des 3C : certains clusters étaient communs aux deux sexes tandis que d'autres étaient spécifiques aux hommes (par exemple, un

profil de consommation de poisson), ou aux femmes (par exemple, un profil de consommation de fruits et légumes) (266). Ces différences en fonction du sexe concernent à la fois des facteurs psychologiques et comportementaux, mais également des différences de besoins dues à des facteurs physiologiques et biologiques (impliquant notamment les différences hormonales) (293–295).

#### Pratique d'une activité physique

Aussi, les potentiels effets préventifs et thérapeutiques de la pratique d'une activité physique régulière sur la dépression ont déjà été soulignés : celle-ci a déjà été déterminée comme un facteur protecteur de dépression à haut niveau de preuve, et certains auteurs ont même recommandé la pratique d'une activité physique régulière dans le cadre du traitement de l'EDC (99,104,119). Son lien avec l'alimentation est aussi tangible à travers les comportements alimentaires : des individus adoptant un régime « sain » vont davantage pratiquer une activité physique régulière, deux éléments combinés dans un mode de vie « sain » (pour se maintenir en bonne santé). Ils sont d'ailleurs régulièrement explorés ensemble dans l'étude de la nutrition globale - qui englobe l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité - et les interventions nutritionnelles combinent souvent ces facteurs (296,297).

#### Consommation de tabac et d'alcool

Par ailleurs, les études s'intéressant à l'effet d'un mode de vie « sain » ou au contraire « néfaste » sur la santé, prennent également en compte les consommations d'alcool et de tabac, des habitudes de vie considérées comme délétères, souvent plus faibles, voire absentes, chez les individus plus soucieux de leur hygiène de vie et de leur état de santé (298). De plus, même si le sens de l'association n'est pas encore très clair, les consommations d'alcool et de tabac ont souvent été observées comme plus importantes chez des individus atteints de dépression, et notamment chez des personnes âgées (299–301).

#### Mode de vie : entourage

Un autre potentiel facteur de confusion mis en évidence concerne plus spécifiquement l'entourage. En effet, le fait de partager les repas avec une ou plusieurs personnes va directement influencer la façon de s'alimenter, créant des moments de convivialité qui rythment la journée. Au contraire, le fait de vivre seul peut entraîner un isolement et des sentiments de solitude qui peuvent engendrer des symptômes dépressifs (109,115–118). L'entourage social et/ou familial a d'ailleurs été mis en évidence comme un potentiel facteur protecteur de dépression dans une revue déjà citée (119). Nous l'avons qualifié de « mode de vie » - vivre seul ou non – ce dernier étant ainsi lié à la fois à l'alimentation et à la dépression.

#### Niveau de vie

Une autre caractéristique importante à prendre en considération dans notre étude concernait le niveau de vie, directement impacté par le niveau d'étude, la catégorie socio-professionnelle et le revenu. Ces trois éléments sont corrélés et nous avons donc choisi de prendre en compte uniquement le niveau d'étude qui semblait refléter de façon adéquate le niveau de vie global. Nous supposons que les individus à plus haut niveau d'étude pouvaient avoir acquis davantage de connaissances sur les potentiels effets

de la nutrition sur la santé, adaptant leurs consommations alimentaires en conséquence. Dans le même sens, un plus haut niveau d'étude conduirait potentiellement à une plus haute catégorie socioprofessionnelle et à de plus hauts revenus, permettant de consommer des aliments de meilleures « qualités » et inversement. Le niveau d'étude, reflet du niveau de vie, nous semblait donc avoir un effet sur la façon de s'alimenter, qui n'était peut-être pas toujours vrai pour un individu donné, mais généralisable à l'ensemble de la population. D'un autre côté, de plus courtes études peuvent potentiellement permettre d'accéder à un poste moins avantageux, avec une plus grande pénibilité, pouvant avoir un effet sur la santé mentale de l'individu. Le lien entre un plus haut niveau d'étude et un risque plus faible de dépression a par ailleurs été mis en évidence dans l'Enquête européenne par entretien sur la santé (European Health Interview Survey EHIS) en 2014 par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) (302). Le niveau d'éducation était donc pris en compte dans les facteurs de confusion.

### Multimorbidité

Les problèmes de santé (handicaps et maladies) semblent aussi avoir un rôle dans l'alimentation. Comme nous l'avons déjà souligné, des restrictions alimentaires peuvent être préconisées dans certaines maladies (régime pauvre en sel dans le cas de maladies cardiovasculaires, ou pauvre en sucres dans le cas de diabète) et des contraintes physiques peuvent impacter la façon de s'alimenter (une alimentation exclusivement mixée dans le cas d'une altération de l'état bucco-dentaire). Aussi, des contraintes neurologiques peuvent aussi avoir un rôle dans l'alimentation, comme par exemple un besoin d'aide pour s'alimenter dans les cas graves de démence. Tous ces changements sont plus probables de survenir chez les personnes âgées, davantage affectées par ces problèmes de santé et pour qui la première ligne thérapeutique relève des règles hygiéno-diététiques. Aussi, l'impact de ces problèmes de santé sur la santé mentale est plus évident, et plus ces troubles sont nombreux, plus ils augmentent les contraintes et la dépendance pour les activités de la vie quotidienne, augmentant potentiellement les sentiments négatifs liés à la dépression. Pour prendre en compte l'ensemble de ces caractéristiques, nous avons choisi de combiner les problèmes de santé en un seul facteur représentant la présence d'une multimorbidité. Dans nos travaux, la multimorbidité prenait en compte les problèmes de santé auto-déclarés et une polymédication (définie comme  $\geq 5$  médicaments consommés) (303). Entre 13 et 15 problèmes de santé étaient considérés parmi les suivants : hypertension, diabète, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, artérite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, hospitalisation pour accident vasculaire cérébral, asthme, maladie de Parkinson, dyspnée, ostéoporose, maladies thyroïdiennes, maladies rénales chroniques et cancer. La multimorbidité était définie par la présence d'au moins 2 problèmes de santé et/ou par la prise d'au moins 5 traitements médicamenteux, et était incluse sous forme dichotomique : «  $< 2$  » et «  $\geq 2$  ».

### Indice de masse corporelle et consommation énergétique journalière

Parmi les autres déterminants de santé potentiellement impliqués dans la relation nutrition-dépression, l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation énergétique journalière ont également été sélectionnés. Plus les consommations alimentaires sont élevées, plus l'IMC et la consommation énergétique journalière augmentent. D'un autre côté, des troubles de l'appétit apparaissent dans la liste des symptômes qui caractérisent l'EDC, ces derniers ayant un effet direct sur ces deux paramètres (IMC et consommation énergétique journalière), justifiant également de considérer leur lien avec la dépression.

### *Facteurs de confusion retenus*

Pour résumer, les facteurs de confusion généralement pris en compte dans nos analyses étaient l'âge, le sexe, la pratique d'une activité physique régulière, la consommation d'alcool, le tabagisme, le mode de vie, le niveau d'étude, la multimorbidité, l'IMC et la consommation énergétique journalière (DAG général représenté en **Annexe IV**). Ils étaient tous recueillis au moment considéré comme le début de l'étude (inclusion ou 1<sup>er</sup> suivi dans 3C). Les spécificités propres à certaines analyses seront détaillées dans les méthodologies spécifiques.

#### 2.5.3.4. Adéquation du modèle

##### Effets aléatoires

La distribution « normale » des effets aléatoires était vérifiée à partir des représentations graphiques (histogramme et graphique des quantiles (QQ-Plot)).

##### Fonction de lien adapté

Afin de vérifier l'adéquation du modèle et notamment de la fonction de lien choisi (fonction binomiale pour une variable d'intérêt binaire), une représentation graphique des valeurs prédites par rapport aux valeurs observées était systématiquement réalisée.

##### Linéarité des variables quantitatives

Une hypothèse de linéarité des variables quantitatives sur le logit de P est supposée dans les modèles de régression, impliquant que l'augmentation d'une certaine quantité d'une variable quantitative entraîne une augmentation constante du risque (de la côte de la SD), quelles que soient les valeurs de la variable en question. La linéarité des variables quantitatives était donc vérifiée à l'aide des polynômes fractionnaires (une fonction polynomiale dont le degré est fixé *a priori*, de forme paramétrique) ou des splines (de forme non-paramétrique). En l'absence de linéarité, les variables étaient transformées de la manière suivante : chronologiquement, les polynômes fractionnaires étaient systématiquement utilisés dans les premiers travaux réalisés, puis les splines, moins restrictives, étaient finalement utilisées dans les travaux les plus récents.

##### Effets d'interaction

Afin de s'assurer que l'effet des variables nutritionnelles sur la SD ne changeait pas en fonction du temps ou en fonction du sexe, des interactions étaient systématiquement testées entre ces variables et le temps, tout comme entre ces variables et le sexe. De plus, dans les modèles le permettant, une interaction était testée entre les variables d'intérêt principales et le traitement antidépresseur pour vérifier que l'effet de ces variables sur la SD ne changeait pas en fonction de la prise d'un traitement antidépresseur, c'est-à-dire, dans les modèles où le traitement antidépresseur était pris en compte comme facteur de confusion (dans les modèles curvilinéaires et lorsque la SD était définie par le score  $CES-D \geq 16$  uniquement). Si une interaction était significative, les résultats étaient présentés en fonction de la variable concernée par l'interaction : l'âge, le sexe ou le traitement antidépresseur.

#### 2.5.3.5. Définitions alternatives de la SD

Comme nous l'avons détaillé dans la partie 2.4.1., d'autres définitions de SD ont été utilisées :

- SD définie par un score à l'échelle  $CES-D \geq 17/60$  pour les hommes et  $\geq 23/60$  pour les femmes et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur ;
- SD définie par un score à l'échelle  $CES-D \geq 20/60$  et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur ;
- SD définie par un score à l'échelle  $CES-D \geq 16/60$  uniquement (sans le traitement antidépresseur dans la définition mais en facteur de confusion).

#### 2.5.4. Gestion des données manquantes

Les données manquantes sur notre évènement d'intérêt (la SD) au cours du temps pouvaient soit être manquantes par intermittence (un participant était absent à un suivi mais présent au suivi ultérieur), ou définitivement dans le cas d'une sortie d'étude. Par ailleurs, la méthode du maximum de vraisemblance utilisée pour estimer les paramètres d'un modèle à effets aléatoires est généralement robuste à la présence de données manquantes au hasard (Missing at random MAR). Pour rappel, les données MAR sont liées aux données observées, c'est-à-dire dépendantes des réponses déjà observées (par exemple, supposant que les scores de dépression augmentent avant la sortie d'étude), sans qu'elles soient dépendantes des réponses non observées qui sont dites informatives (ce qui est le cas lorsque la variable d'intérêt est liée au statut vital). Le modèle de régression à effets aléatoires prend en compte toute l'information disponible, c'est-à-dire qu'il utilise toutes les données observées, même celles des individus qui n'ont qu'une seule 2<sup>nd</sup>e mesure de SD au cours du suivi.

Les données manquantes des facteurs de confusion étaient imputées par une méthode d'imputation multiple. Cette méthode permet de proposer des valeurs de remplacement des valeurs manquantes à partir de modèles prédictifs en se basant sur d'autres variables spécifiées dans l'ensemble des données (des variables potentiellement liées aux variables ayant des données manquantes). Dans le cadre de notre étude, l'imputation multiple était réalisée par équations chaînées à partir d'un algorithme de Monte-Carlo à l'aide de la fonction '*mice*' du package du même nom sous R (pour Multiple Imputation by Chained Equations MICE), en se basant sur l'hypothèse de données manquantes MAR. Pour vérifier cette hypothèse, les individus avec données complètes ont été comparés systématiquement aux individus avec données manquantes. L'imputation multiple permet ainsi de générer plusieurs jeux de données complets respectant les caractéristiques de distribution des variables. Les jeux de données sont ensuite combinés pour un résultat global. Le nombre de jeux de données est spécifié au préalable, basé sur le % de données manquantes de la variable présentant le plus de données manquantes (généralement équivalent : 10 jeux de données pour 10 % de données manquantes) (304–306).



### III. Résultats

#### 3.1. Étude des associations entre profils alimentaires et nutritionnels, a priori et a posteriori, et risque de symptomatologie dépressive chez les personnes âgées

##### 3.1.1. Adhérence au régime méditerranéen

###### 3.1.1.1. Contexte et objectif

Les études longitudinales explorant l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen et le risque de dépression chez les personnes âgées ne sont pas toujours arrivées aux mêmes conclusions (154–156). En effet, la combinaison des résultats de 3 de ces études au sein d'une méta-analyse de 2021 ne retrouvait pas d'association significative entre une adhérence au régime méditerranéen et le risque de dépression chez les personnes âgées (143). De plus, les études longitudinales identifiées avaient examiné l'association dans des populations provenant d'Australie et des États-Unis, et non pas auprès d'individus vivant proches de la région méditerranéenne, qui seraient potentiellement plus susceptibles de suivre un régime de type méditerranéen. Une seule étude longitudinale menée dans une population âgée vivant proche du bassin méditerranéen avait été identifiée et cette dernière observait une association entre une plus forte adhérence au régime méditerranéen et un plus faible risque de développer une dépression sur une période de 3 ans (HR=0,54, IC à 95 %=[0,35-0,82], T3 vs T1) (145).

Partant de ce constat, pour renforcer la littérature existante, l'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen et le risque de développer une SD chez des personnes âgées françaises suivies pendant 15 ans.

###### 3.1.1.2. Méthodologie spécifique

La population d'étude était basée sur la cohorte 3C bordelaise, pour qui des données alimentaires détaillées ont été recueillies à l'aide d'un FFQ au 1<sup>er</sup> suivi permettant de mesurer l'adhérence au régime méditerranéen.

Plusieurs scores d'adhérence au régime méditerranéen ont été rapportés dans la littérature. Le score MEDI-LITE de Sofi *et al.* prenant en compte la fréquence de consommation de 9 groupes alimentaires caractéristiques du régime a été utilisé dans cette étude (307,148) : une plus forte consommation de fruits, légumes, légumineuses, céréales, poissons et huile d'olive, une consommation modérée de produits laitiers et d'alcool et une faible consommation de viande. À partir des données des études de cohorte s'intéressant à l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen et des problèmes de santé, Sofi *et al.* ont proposé des seuils de fréquence de consommation de ces 9 groupes d'aliments. Un score de 0, 1 ou 2 points était attribué pour chacun des groupes d'aliments selon la fréquence de consommation (**Tableau 12**). Le score MEDI-LITE était ainsi estimé pour chaque individu à partir des habitudes alimentaires recueillies par le FFQ au début de l'étude. Le score MEDI-LITE sur 18 points était ensuite divisé en terciles selon un degré d'adhérence croissant au régime méditerranéen : « faible adhérence », « adhérence modérée » et « forte adhérence ».



Tableau 12 : Adhérence au régime méditerranéen selon le score MEDI-LITE (0-18) (Sofi et al.)

Groupe alimentaire	0 point	1 point	2 points
Fruits <i>1 portion = 150g</i>	<1 portion/jour	[1-1,5] portions/jour	>1,5 portions/jour
Légumes <i>1 portion = 100g</i>	<1portion/jour	[1-2,5] portions/jour	>2,5 portions/jour
Légumineuses <i>1 portion = 70g</i>	<1 portion/semaine	[1-2] portions/semaine	>2 portions/semaine
Céréales <i>1 portion = 70g</i>	<1 portion/jour	[1-1.5] portions/jour	>1,5 portions/jour
Poisson <i>1 portion = 100g</i>	<1portion/semaine	[1-2,5] portions/semaine	>2,5 portions/semaine
Viandes et produits carnés <i>1 portion = 80g</i>	>1,5 portions/jour	[1-1,5] portions/jour	<1 portion/jour
Produits laitiers <i>1 portion = 180g</i>	>1,5 portions/jour	[1-1,5] portions/jour	<1 portion/jour
Alcool <i>1 unité d'alcool = 12g</i>	>2 unités d'alcool/jour	<1 unités d'alcool /jour	1-2 unités d'alcool /jour
Huile d'olive	Utilisation occasionnelle	Utilisation fréquente	Utilisation régulière

Les facteurs de confusion retenus étaient l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, la pratique d'une activité physique régulière, la consommation de tabac, l'IMC, la consommation énergétique journalière et la multimorbidité. La consommation d'alcool n'était pas prise en compte comme facteur de confusion car celle-ci était intégrée dans le calcul du score MEDI-LITE.

Un modèle de régression logistique à effets aléatoires a été réalisé dans l'analyse principale pour étudier l'association entre le niveau d'adhérence au régime méditerranéen et le risque de développer une SD au cours du temps. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en explorant différentes définitions de SD et en variant l'exposition principale via deux scores alternatifs d'adhérence au régime méditerranéen, tels que le score de Trichopoulou *et al.* et le score de Panagiotakos *et al.* (150,153).

### 3.1.1.3. Résultats : Article

Ces travaux, pour lesquels je suis 1<sup>er</sup> auteur ont abouti à la publication d'un article dans la revue *Nutrients* en octobre 2022.

## Article

# Mediterranean Diet Adherence and Risk of Depressive Symptomatology in a French Population-Based Cohort of Older Adults

Jeanne Bardinnet <sup>1,2</sup>, Virginie Chuy <sup>1,3</sup> , Isabelle Carriere <sup>4</sup> , Cédric Galéra <sup>1,5</sup>, Camille Pouchieu <sup>2</sup> ,  
Cécilia Samieri <sup>1</sup>, Catherine Helmer <sup>1,6</sup>, Audrey Cougnard-Grégoire <sup>1</sup>  and Catherine Féart <sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup> Univ of Bordeaux, INSERM, BPH, UMR1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>2</sup> Activ'Inside, F-33750 Beychac-et-Caillau, France

<sup>3</sup> CHU de Bordeaux, Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaire, F-33000 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Institut for Neurosciences of Montpellier INM, University Montpellier, INSERM, F-34091 Montpellier, France

<sup>5</sup> Centre Hospitalier Perrens, F-33000 Bordeaux, France

<sup>6</sup> Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

\* Correspondence: catherine.feart-couret@u-bordeaux.fr

**Abstract:** Several foods from the Mediterranean Diet (MeDi) have already been characterized as beneficial for depression risk, while studies focusing on adherence to the overall MeDi are lacking among older adults at higher risk of depression. The aim of this study was to assess the association between MeDi adherence and the risk of depressive symptomatology (DS) in an older French cohort followed for 15 years. Participants from the Three-City Bordeaux cohort answered a food frequency questionnaire used to assess their MeDi adherence. The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale score of 16 or greater and/or use of antidepressant treatment ascertained at each visit defined incident DS. Random-effect logistic regression models were adjusted for potential confounders. Among 1018 participants, aged 75.6 years (SD 4.8 years) on average at baseline, 400 incident cases of DS were identified during the follow-up. Only when restricting the definition of DS to a CES-D score  $\geq 16$  was a borderline-significant trend towards a benefit of greater adherence to the MeDi with reduced odds of DS found ( $p$ -value = 0.053). In this large sample of older French adults, a potential benefit of greater adherence to the MeDi regarding the risk of DS would depend on the definition of DS.

**Keywords:** Mediterranean diet; depressive symptomatology; older adults; Three-City; cohort



**Citation:** Bardinnet, J.; Chuy, V.; Carriere, I.; Galéra, C.; Pouchieu, C.; Samieri, C.; Helmer, C.; Cougnard-Grégoire, A.; Féart, C. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Depressive Symptomatology in a French Population-Based Cohort of Older Adults. *Nutrients* **2022**, *14*, 4121. <https://doi.org/10.3390/nu14194121>

Academic Editor: Joanna Kaluza

Received: 14 September 2022

Accepted: 30 September 2022

Published: 4 October 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

In most developed countries, the population is aging, leading to the increase of chronic diseases, notably among the oldest people. For instance, prevalence of disability, loss of autonomy, and also cognitive and mental disorders have increased [1,2]. Mental disorders are currently a major public health concern, and among them, depression represents the leading cause of individual daily life and socioeconomic consequences [2]. Depression is estimated to affect more than 280 million people worldwide and older adults seem more prone to it, with prevalence estimated at around 6% [2,3]. In addition, one third of people are considered antidepressant-resistant in the general population [4], a figure that reaches one in two older adults [5]. In older age, risk factors for depression are multiple, encompassing physiological and social risk factors (such as chronic diseases, loss of autonomy, widowhood . . . ) and modifiable lifelong environmental factors, which could be leveraged for prevention. For instance, Worrall et al. reported that favorable social or family support, better self-rated health, and higher physical activity were associated with a lower risk of depression [6]. Interestingly, a high-quality diet may be an additional protective factor [7]. Observational studies reported higher prevalence rates of mental disorders

in Northern European countries than in Mediterranean countries, which may be partly explained by geographical lifestyle and dietary habits [8,9]. Indeed, as part of a healthy lifestyle, the Mediterranean Diet (MeDi), characterized by a high intake of fruits, vegetables, legumes, cereals, fish and olive oil, a moderate intake of dairy products and alcohol, and a low intake of meat, is widely recognized as a healthy diet regarding overall mortality, cardiovascular diseases, cancers, and also mental disorders [10–16]. Several studies including reviews and meta-analyses have already reported that higher adherence to the MeDi was associated with a reduced risk of depression in population-based samples [10,12,17,18]. Two recent additional longitudinal studies have specifically examined this relationship among older populations and reported benefits of a greater MeDi adherence on the risk of depression [19,20]. However, combined with a third study on the oldest old [21], a recent meta-analysis failed to confirm such results, concluding there was no difference between the degree of adherence to the MeDi and the incidence of depression among older adults [22]. These three latter studies were prospective observational cohorts focusing on people aged 50 years and over and followed for up to 3–12 years. They originated from Australia and the United States, two countries far from the Mediterranean Basin, which could question the external validity of the results. To our knowledge, no longitudinal studies have examined the MeDi–depressive symptoms relationship among older adults living near the Mediterranean Basin, though likely highly traditional MeDi adherents. Altogether, we hypothesized the MeDi could be considered a promising lifestyle for decreasing the risk of depressive symptomatology (DS) in an older population living around the Mediterranean Basin. The main objective of the present study was to assess the association between MeDi adherence and the incidence of DS over a period of 15 years among older French adults.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Population

The study population was part of the Three-City (3C) cohort, a prospective population-based study started in 1999 in France with 9294 inhabitants of 3 municipalities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier). The initial objective of this study was to examine the association between vascular risk factors and dementia. Recruitment was performed by random selection from the electoral rolls, and to be included, the participants had to live at home in one of the three cities or their suburbs and to be aged 65+. Participants were followed up every two to three years until 2018 (up to 7 waves). The Advisory Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire of Kremlin-Bicêtre approved the study protocol and each participant in the study signed a free and informed consent form [23]. The entire protocol of the 3C cohort is described elsewhere [14].

### 2.2. Study Sample

The study sample was restricted to the 3C Bordeaux cohort, where detailed nutritional data were collected in 2001–2002, considered as the baseline of the present analysis. The participants included in the present study were free of DS at the time of the dietary survey (baseline for the present study) and 2 years earlier (3C recruitment), as ascertained by their drug consumption and by the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (detailed further). Finally, included participants were not demented at the time of 3C inclusion.

### 2.3. Adherence to the Mediterranean Diet

The dietary survey included a 24 h dietary recall and a food frequency questionnaire (FFQ) administered at home by dietitians. Adherence to the MeDi was assessed once from the FFQ, which recorded 148 foods and beverages, and the use of the MeDi-Lite score proposed by Sofi et al. [24]. As previously described, this score was computed using the frequency of consumption of 9 food groups characterizing the traditional MeDi [25]. Higher consumption of fruit, vegetables, legumes, cereals, fish and olive oil, moderate

consumption of dairy products and alcohol, and low consumption of meat were considered beneficial. Sofi et al. determined the thresholds used for the attribution of points based on the frequency of consumption of each food group from those reported in the literature for the computation of the MeDi-Lite score (Supplementary Materials, Table S1) [24]. Then, in the present study, the score was divided into tertiles to define three degrees of adherence to the MeDi: “low”, “moderate”, and “high”.

#### 2.4. Depressive Symptomatology

DS was assessed at each wave by a neuropsychologist during a face-to-face interview, using the CES-D scale, a validated 20-item scale [26,27]. The total CES-D score ranged from 0 to 60 according to the frequency (from “never” to “always,” rated from 0 to 3) of the depressive symptoms felt during the previous week. Scores of 16 or greater confirmed DS, as well as missing data due to severe depression, as ascertained by the neuropsychologist in charge of the survey. Any use of antidepressant treatment was recorded and its pharmacology class was identified according to the World Health Organization’s Anatomical Therapeutic Chemical corresponding classification “N06A” [28]. Thus, at each follow-up wave, DS was defined combining the CES-D score (i.e.,  $\geq 16$ ) and/or the use of antidepressant treatment: this definition combined participants (i) with high CES-D score without recourse to medication, OR (ii) with low CES-D score and antidepressant use being efficient (therapeutic success), and OR (iii) participants with high CES-D score and antidepressant use later being inefficient (antidepressant nonresponders).

#### 2.5. Covariates

From the dataset, we retained the following data for the description of the studied sample: sex, age, living conditions (living alone, in couple and cohabitation), educational level (no study or elementary, secondary, high school and university), monthly income (<EUR1500, 1500–2250,  $\geq 2250$ , and refused to answer), tobacco consumption (number of pack-years), body mass index (BMI; measured and expressed as <25, 25–30 and  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), practice of regular physical activity (yes or no), total energy intake (in kcal/day) and Mini Mental State Examination (MMSE) score. Multimorbidity (yes or no) was summarized as  $\geq 2$  health disorders among hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson’s disease, dyspnea, osteoporosis, dementia, and cancer [29]. All these health disorders were self-reported at baseline of the present study, except for dementia, which was clinically diagnosed. Among these covariates, the most relevant potential confounders were identified from information found in the literature and with a directed acyclic graph (DAG).

#### 2.6. Statistical Analysis

All statistical analyses were achieved using RStudio Software (Allaire J.J., South Bend, USA, version 1.3.1093) and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . We firstly described and compared the characteristics of the included participants according to the degree of adherence to the MeDi from MeDi-Lite score using chi-squared tests for qualitative variables and analysis of variance for quantitative variables (nonparametric ones for those with asymmetric distribution). The weekly food group consumption used to define the MeDi-Lite score was also described according to the degree of adherence to the MeDi.

#### 2.7. Association between MeDi Adherence and Risk of DS

Random-effect logistic regression was performed to examine the association between MeDi adherence (the reference category was chosen as the lowest adherence tertile) and the risk of DS over time adjusted for the baseline value of all retained potential confounders: age (time scale in the model), sex, educational level, living conditions, physical activity, tobacco consumption, BMI, total energy intake, and multimorbidity. Each model included time, MeDi adherence and all the selected covariates. The interaction between MeDi

adherence and time was not significant and therefore not introduced in the model. The group probabilities of DS (in logit scale) vary thus in parallel through time and the estimated odds ratios correspond to the constant differences through time between the MeDi groups. The random-effect logistic model uses all observed data to estimate the model parameters, and thus was appropriate for the longitudinal data. Indeed, this method takes into account all individuals, even if they are followed up only once over time, in order not to lose information. In this analysis, DS was the binary response (yes/no) and two types of random effects were introduced into the model: a random intercept, assuming heterogeneity between individuals at the first evaluation, and a random slope, assuming variability over time. In order to estimate the risk of developing DS as a function of age, the function of time corresponded to the time elapsed since the age of 65 years (inclusion criteria in the 3C cohort).

### 2.8. Additional Analyses

#### 2.8.1. CES-D Score $\geq 16$

First, considering that antidepressant treatment may be prescribed for other indications, the DS was also defined only as having a CES-D score  $\geq 16$ , irrespective of antidepressant use.

#### 2.8.2. Sex-Specific Cutoffs for Identifying DS

Subsequently, DS was defined using validated sex-specific French cutoffs (i.e., CES-D score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women) and/or antidepressant treatment use [30].

#### 2.8.3. Mediterranean Diet Adherence Assessed by Two Alternative Scores

Adherence to the MeDi was also estimated using two other approaches: the Mediterranean Diet Score (MDS) proposed by Trichopoulou et al. [31] (ranged from 0 to 9) and the MedDietScore proposed by Panagiotakos et al. [32] (ranged from 0 to 55). The computation of these scores has been detailed in Supplementary Materials (Tables S2 and S3).

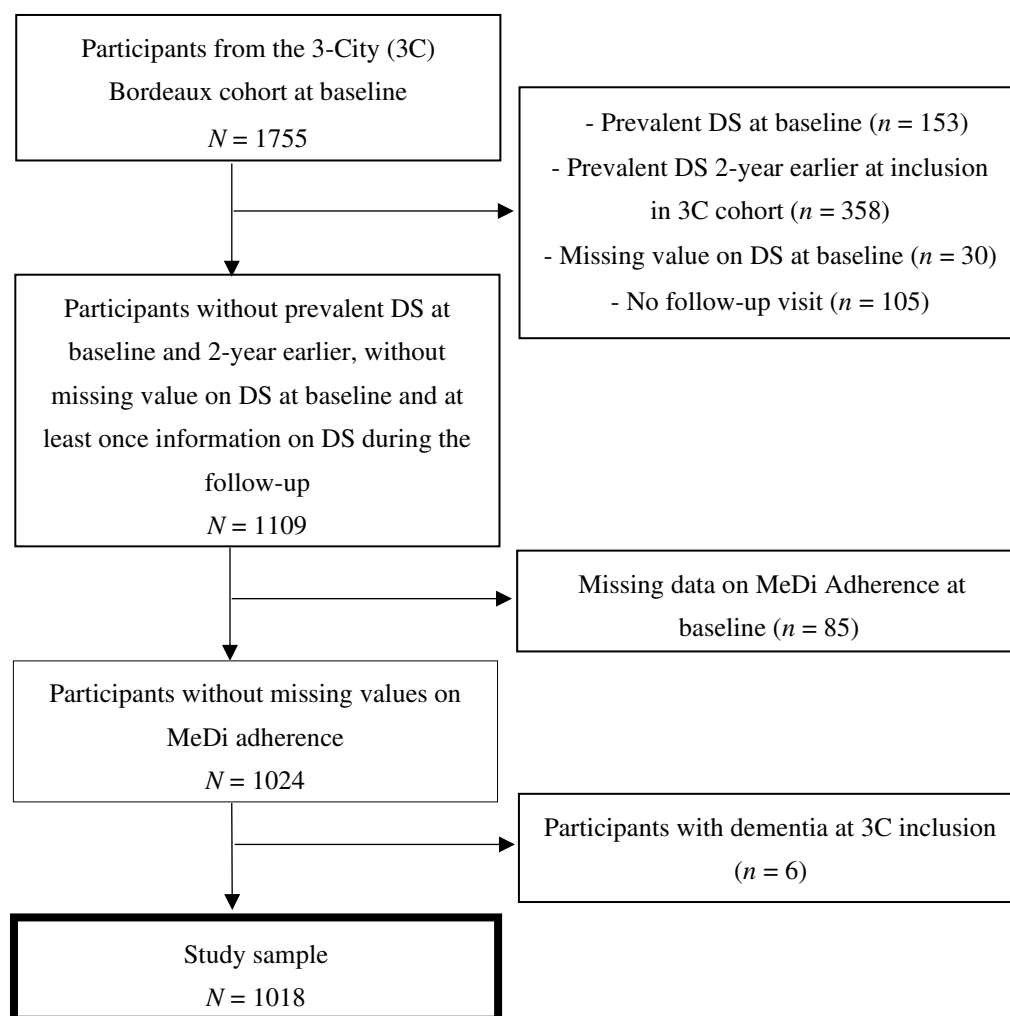
### 2.9. Missing Data

Some covariates had missing data: to keep the maximum of information, we ran a multiple imputation by chained equations using the mice packages [33], an elaborate strategy limiting the bias introduced by the missing data under certain conditions (assumption of missing at random data) [34]. Each variable is associated with an imputation model conditionally to other selected variables of the dataset. Ten imputed datasets were generated and we combined the results from analyses on each of them to obtain the summary fixed effects. Among selected potential confounders, tobacco consumption had 14 missing values (1.4%), BMI had 10 missing values (1.0%), total energy intake had 3 missing values (0.3%) and regular physical activity had 152 missing values (14.9%).

## 3. Results

### 3.1. Sample Selection

The 3C Bordeaux cohort was composed of 1755 individuals at baseline of the present analysis (first year of follow-up in 3C). We excluded participants with: (i) prevalent DS at study baseline ( $n = 153$ ) or 2-year earlier at inclusion in the 3C cohort ( $n = 358$ ), (ii) missing data for DS at baseline ( $n = 30$ ) or with no follow-up visit ( $n = 105$ ), (iii) missing data on MeDi adherence ( $n = 85$ ), and (iv) demented at 3C inclusion ( $n = 6$ ), leading to a study sample of 1018 individuals (Figure 1). The median follow-up time was 11.5 years (minimum 1.6 and maximum 16.3 years). Individuals had on average 4 follow-up visits and 372 participants were present at the last visit, while 522 died during the follow-up.



**Figure 1.** Flowchart of study of the association between adherence to the Mediterranean diet and the incidence of depressive symptomatology in a population aged 65 years and over. Three-City Bordeaux cohort, 2001–2017; DS = depressive symptomatology; MeDi = Mediterranean diet.

### 3.2. Descriptive Characteristics of the Study Sample

The study sample included 57.2% women with a mean age of 75.6 years (standard deviation (SD): 4.8 years) at baseline (Table 1). More than half the participants (58.9%) lived as a couple. Thirty-two percent of the studied sample were highly educated (university level) and 30.6% declared a monthly income of EUR2250 or more. Participants had smoked on average 9.5 (SD: 18.1) pack-years, 45.9% had a BMI between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup> and more than half of them (53.7%) were not physically active. The participants consumed on average 1741 kcal/day (SD: 540) and had an MMSE score of 27.8 points on average. More than half the participants (54.0%) were concerned by multimorbidity and the mean CES-D score was 4.9 ( $\pm$  4.0) at baseline.

### 3.3. Adherence to the Mediterranean Diet

MeDi-Lite score was 10 on average (minimum 4 and maximum 16) and the lowest adherents ( $n = 257$ , 25.3%) had a score lower than or equal to 9, those with moderate adherence ( $n = 389$ , 38.2%) between 10 and 11, and the highest adherents ( $n = 372$ , 36.5%) equal to or greater than 12. Women were less often low MeDi-Lite adherents than men. At baseline, individuals with the lowest MeDi-Lite score smoked more and were less often concerned by multimorbidity than the other adherents were. Regardless of the degree of adherence to the MeDi, participants exhibited on average similar ages, living conditions,

educational levels, monthly incomes, BMI, physical activity, total energy intake, cognitive performances on MMSE, and CES-D scores at baseline (Table 1).

**Table 1.** Description of sociodemographic and lifestyle characteristics of the study sample according to adherence to the Mediterranean diet from the MeDi-Lite score, from the Three-City Bordeaux cohort, 2001–2017. ( $N = 1018$ ).

	Mediterranean Diet Adherence <sup>1</sup>				<i>p</i> -Value <sup>4</sup>
	Overall ( $n = 1018$ ) N (%) / Mean $\pm$ SD	Low Score $\leq 9$ ( $n = 257$ ) N (%) / Mean $\pm$ SD	Moderate Score = [10, 11] ( $n = 389$ ) N (%) / Mean $\pm$ SD	High Score $\geq 12$ ( $n = 372$ ) N (%) / Mean $\pm$ SD	
Women	582 (57.2)	130 (50.6)	239 (61.4)	213 (57.3)	0.024
Age (years)	75.6 $\pm$ 4.8	75.5 $\pm$ 5.0	75.7 $\pm$ 4.7	75.7 $\pm$ 4.8	0.543
Living conditions					0.521
- Alone	358 (35.2)	100 (38.9)	131 (33.7)	127 (34.1)	
- In couple	600 (58.9)	140 (54.5)	234 (60.2)	226 (60.8)	
- Cohabitation (family or not)	60 (5.9)	17 (6.6)	24 (6.2)	19 (5.1)	
Educational level					0.086
- No study or elementary	296 (29.1)	83 (32.3)	112 (28.8)	101 (27.2)	
- Secondary	280 (27.5)	84 (32.7)	95 (24.4)	101 (27.2)	
- High school	112 (11.0)	22 (8.6)	48 (12.3)	42 (11.3)	
- University	330 (32.4)	68 (26.5)	134 (34.4)	128 (34.4)	
Monthly income, EUR <sup>a</sup>					0.129
- <1500	373 (36.6)	113 (44.0)	136 (35.0)	124 (33.3)	
- 1500–2250	267 (26.2)	62 (24.1)	109 (28.0)	96 (25.8)	
- $\geq 2250$	311 (30.6)	69 (26.8)	116 (29.8)	126 (33.9)	
- Refused to answer	67 (6.6)	13 (5.1)	28 (7.2)	26 (7.0)	
Number of pack-years smoked <sup>b</sup>	9.5 $\pm$ 18.1	12.8 $\pm$ 22.0	9.0 $\pm$ 17.0	7.7 $\pm$ 15.9	0.001
Body mass index (in kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>					0.208
- <25	379 (37.6)	90 (35.6)	137 (35.6)	152 (41.1)	
- 25–30	463 (45.9)	113 (44.7)	182 (47.3)	168 (45.4)	
- $\geq 30$	166 (16.5)	50 (19.8)	66 (17.1)	50 (13.5)	
Regular physical activity <sup>d</sup>	319 (31.3)	62 (24.1)	133 (34.2)	124 (33.3)	0.023
Total energy intake (kcal/day) <sup>e</sup>	1741 $\pm$ 540	1752 $\pm$ 580	1729 $\pm$ 538	1746 $\pm$ 513	0.931
Mini Mental State Examination score <sup>f</sup>	27.8 $\pm$ 1.9	27.7 $\pm$ 2.0	27.8 $\pm$ 1.8	27.8 $\pm$ 2.0	0.508
Multimorbidity <sup>2</sup>	550 (54.0)	120 (46.7)	216 (55.5)	214 (57.5)	0.021
CES-D score at baseline	4.9 $\pm$ 4.0	4.9 $\pm$ 3.9	4.8 $\pm$ 4.1	5.0 $\pm$ 3.9	
DS <sup>3</sup> during the follow-up	400 (39.3)	104 (40.5)	155 (39.8)	141 (37.9)	0.779
- CES-D score $\geq 16$	297 (29.2)	84 (32.7)	111 (28.5)	102 (27.4)	
- Antidepressant use	182 (17.9)	37 (14.4)	73 (18.8)	72 (19.4)	

SD = standard deviation; CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression; DS = depressive symptomatology. <sup>a</sup> Missing data for  $n = 7$ , <sup>b</sup> for  $n = 14$ , <sup>c</sup> for  $n = 10$ , <sup>d</sup> for  $n = 152$ , <sup>e</sup> for  $n = 3$ , <sup>f</sup> for  $n = 2$ . <sup>1</sup> MeDi-Lite score ranges from 0 to 18. <sup>2</sup>  $\geq 2$  Self-reported health disorders: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis, dementia, and cancer. <sup>3</sup> DS = CES-D  $\geq 16$  and/or antidepressant treatment use. <sup>4</sup> *p*-value from chi-squared tests for qualitative variables and from analysis of variance for quantitative variables.

The description of weekly food group consumption according to the MeDi-Lite score categories showed that the highest adherents had a significantly higher consumption of fruits, vegetables, legumes, cereals, and fish, more regular use of olive oil, and lower consumption of meat and dairy products, as expected by the score computation, and they had lower alcohol consumption (Table 2).

### 3.4. Incidence of DS over Time

A total of 400 incident cases of DS (39.3%) were identified during the 15-year follow-up. Among them, 218 participants (54.5%) exhibited a CES-D score  $\geq 16$  at least once over time, 103 participants (25.7%) had antidepressant treatment prescribed at least once over time and 79 participants (19.8%) had both CES-D score  $\geq 16$  and antidepressant treatment prescribed at least once over time.

**Table 2.** Description of weekly food group consumption of the study sample according to adherence to the Mediterranean diet from MeDi-Lite scores ( $N = 1018$ ).

Food Groups	Mediterranean Diet Adherence <sup>1</sup>			
	Overall ( $n = 1018$ )	Low Score $\leq 9$ ( $n = 257$ )	Moderate Score = [10, 11] ( $n = 389$ )	High Score $\geq 12$ ( $n = 372$ )
	N (%) Mean $\pm$ SD	N (%) Mean $\pm$ SD	N (%) Mean $\pm$ SD	N (%) Mean $\pm$ SD
Fruits	13.6 $\pm$ 6.6	9.3 $\pm$ 6.5	13.8 $\pm$ 6.1	16.2 $\pm$ 5.6
Vegetables	19.5 $\pm$ 7.2	15.7 $\pm$ 6.8	19.5 $\pm$ 6.8	22.3 $\pm$ 6.6
Legumes	0.6 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.7	0.8 $\pm$ 0.6
Cereals	22.3 $\pm$ 5.9	20.8 $\pm$ 6.9	22.2 $\pm$ 5.9	23.4 $\pm$ 4.9
Fish	3.0 $\pm$ 1.8	2.0 $\pm$ 1.4	3.0 $\pm$ 1.7	3.6 $\pm$ 1.8
Dairy products	16.0 $\pm$ 7.2	17.4 $\pm$ 7.4	15.7 $\pm$ 6.7	15.4 $\pm$ 7.5
Alcohol	11.1 $\pm$ 12.6	15.3 $\pm$ 16.4	10.6 $\pm$ 12.2	8.8 $\pm$ 8.8
Meat	4.9 $\pm$ 2.5	5.9 $\pm$ 2.9	4.8 $\pm$ 2.4	4.3 $\pm$ 1.9
Olive oil				
- Occasional use	393 (38.6)	175 (68.1)	164 (42.2)	54 (14.5)
- Frequent use	353 (34.7)	59 (23.0)	152 (39.1)	142 (38.2)
- Regular use	272 (26.7)	23 (8.9)	73 (18.8)	176 (47.3)

<sup>1</sup> MeDi-Lite score ranges from 0 to 18.

### 3.5. Association between MeDi Adherence and Risk of DS

Greater MeDi adherence, assessed by the MeDi-Lite score, was not significantly associated with reduced odds of DS over time after controlling for age (time scale in the model), sex, educational level, living conditions, physical activity, tobacco consumption, BMI, total energy intake and multimorbidity (odds ratio (OR) = 0.82, 95% confidence interval (CI) [0.52;1.30] and OR = 0.72, 95% CI [0.45;1.16] for the moderate and for the highest MeDi adherents, respectively, compared with the lowest MeDi adherents,  $p$ -value for trend = 0.404) (Table 3). However, we observed that being a woman, living in a couple or in cohabitation (vs alone), being older and concerned by multimorbidity were significantly and independently associated with an increased risk of DS in the multivariate analysis (OR = 1.94, 95% CI [1.22; 3.08],  $p$ -value = 0.005 for women vs. men; OR = 1.71, 95% CI [1.14; 2.56] and OR = 2.23, 95% CI [1.02; 4.88], for living in couple and in cohabitation, respectively, vs. alone,  $p$ -value for trend = 0.017 and OR = 1.79, 95% CI [1.24; 2.58],  $p$ -value = 0.002 for individual concerned by multimorbidity vs. not).

**Table 3.** Association between Mediterranean diet adherence and the risk of depressive symptomatology (i.e., CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressant treatment) ( $N = 1018$ ).

	Incident DS/Total	OR [95% CI] **	$p$ -Value ***
Mediterranean diet adherence *			0.404
- Low adherence	104/257	1	
- Moderate adherence	155/389	0.82 [0.52; 1.30]	
- High adherence	141/372	0.72 [0.45; 1.16]	

DS = depressive symptomatology. \* MeDi-Lite score = low adherence: score 0 to 9; moderate adherence: score 10 to 11; high adherence: score 12 to 18. \*\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age (in the model time), sex, educational level, living conditions, physical activity, tobacco consumption, body mass index, total energy intake and multimorbidity. \*\*\*  $p$ -value of the log-likelihood ratio test.

### 3.6. Additional Analyses

#### 3.6.1. CES-D Score $\geq 16$

When considering the definition of DS restricted on the CES-D scores (i.e.,  $\geq 16$ ), 297 participants (29.2%) developed a DS during the follow-up. Using this definition of DS, there was a trend towards a greater adherence to the MeDi being associated with reduced



odds of DS, but the association was borderline significant (OR = 0.72, 95% CI [0.46; 1.11] and OR = 0.57, 95% CI [0.36; 0.90], respectively, for moderate and high adherents compared with low adherents;  $p$ -value for trend = 0.053) (Table 4).

**Table 4.** Association between Mediterranean diet adherence and the risk of depressive symptomatology (i.e., CES-D score  $\geq$  16) ( $N = 1018$ ).

	Incident DS/Total	OR [95% CI] **	$p$ -Value ***
Mediterranean diet adherence *			0.053
- Low adherence	84/257	1	
- Moderate adherence	111/389	0.72 [0.46; 1.11]	
- High adherence	102/372	0.57 [0.36; 0.90]	

DS = Depressive symptomatology. \* MeDi-Lite score = low adherence: score 0 to 9; moderate adherence: score 10 to 11; high adherence: score 12 to 18. \*\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age (in the model time), sex, educational level, living conditions, physical activity, tobacco consumption, body mass index, total energy intake and multimorbidity. \*\*\*  $p$ -value of the log-likelihood ratio test.

### 3.6.2. Sex-Specific Cutoffs for Identifying DS

Using the French sex-specific cutoffs (i.e., CES-D score  $\geq$  17 for men and  $\geq$  23 for women) and/or antidepressant use for defining DS, we identified 321 incident cases (31.5%) during follow-up. The association between adherence to the MeDi and the incidence of DS with sex-specific cutoffs was not statistically significant after controlling for all selected confounders (OR = 0.95, 95% CI [0.48; 1.88] and OR = 0.76, 95% CI [0.38; 1.53] for moderate and high adherents, respectively, compared with low adherents;  $p$ -value for trend = 0.678) (Supplementary Materials, Table S4).

### 3.6.3. Mediterranean Diet Adherence Assessed with Two Alternative Scores

Then, we used two alternative scores to assess MeDi adherence: the MDS and the MedDietScore. The association between the adherence to the MeDi according to the MDS or the MedDietScore and the incidence of DS (defined as CES-D  $\geq$  16 and/or antidepressant treatment use) was not statistically significant after adjustment for all confounders ( $p$ -value for trend = 0.301 and 0.560, respectively) (Table 5).

**Table 5.** Association between Mediterranean diet adherence and the risk of depressive symptomatology (i.e., CES-D score  $\geq$  16 and/or antidepressant treatment) ( $N = 1018$ ).

	Incident DS/Total	OR [95% CI] **	$p$ -Value ***
Mediterranean diet adherence *			0.301
• According to the MDS			
- Low adherence	103/251	1	
- Moderate adherence	184/441	0.86 [0.55; 1.35]	
- High adherence	113/326	0.69 [0.42; 1.12]	
• According to the MedDietScore			0.560
- Low adherence	128/332	1	
- Moderate adherence	151/373	0.87 [0.53; 1.44]	
- High adherence	121/313	0.75 [0.44; 1.27]	

DS = depressive symptomatology. \* MDS: Mediterranean Diet Score by Trichopoulou et al. = low adherence: score 0 to 3; moderate adherence: score 4 to 5; high adherence: score 6 to 9. MedDietScore: Mediterranean Diet adherence by Panagiotakos et al. = low adherence: score 0 to 29; moderate adherence: score 30 to 32; high adherence: score 33 to 55. \*\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age (in the model time), sex, educational level, living conditions, physical activity, tobacco consumption, body mass index, total energy intake and multimorbidity. \*\*\*  $p$ -value of the log-likelihood ratio test.

## 4. Discussion

In this large prospective sample of older French adults followed for up to 15 years, no significant association was observed between MeDi adherence and the risk of DS using different approaches to assess MeDi adherence. However, when DS was restricted to individuals with a CES-D score  $\geq$  16 irrespective of medication use, a trend was observed

for an inverse association between a greater adherence to the MeDi and the odds of DS. Thus, a healthy diet such as the MeDi might be a promising approach, although probably not sufficient alone for older adults.

Overall, previous studies focusing on the relationship between MeDi adherence and risk for depression in the general adult population have reported inconsistent results, as summarized in two recent meta-analyses (seven joint studies). In the first meta-analysis [10], the combined seven prospective cohorts (of more than 50,000 adults from France, the USA, Australia, and Spain) reported a lack of association between MeDi adherence assessed by the MDS or the MedDietScore and the risk of DS assessed by different depression scales, medical diagnosis or use of antidepressant treatment. In the second meta-analysis [18], when restricting results to the combination of the four retained longitudinal studies (all already included in the previous described meta-analysis), the highest adherence to the MeDi (assessed with MDS or rMDS, which differed only by fat component) was associated with a significant 33% reduced odds of DS compared to the lowest adherence (overall OR = 0.67, 95% CI [0.55; 0.82]). Of note, only two studies included in this meta-analysis were implemented near the Mediterranean Basin and none was focused on older adults. A single French study, focusing on adults involved in the SU.VI.MAX randomized trial, reported no association between MeDi adherence (assessed with the MDS) and the risk of DS [35]. In the second study, from the SUN cohort on Spanish students, DS was assessed using self-reported diagnosis and antidepressant treatment. High adherence to the MeDi (also assessed with the MDS) was associated with a significantly reduced risk of DS compared to the lowest adherence with a significant dose–response relationship [36]. While these European studies were close to the present ones regarding location and therefore with consumption close to a South European lifestyle, results were not strictly comparable because of the heterogeneity regarding the age of participants involved. Altogether, these results, implemented near the Mediterranean area, suggest a promising protective relationship between higher MeDi adherence and the risk of DS without confirming it at older ages. Finally, MeDi adherence is also part of a healthier lifestyle in general, especially in countries far from the Mediterranean Basin, which can favorably affect mental health and mood.

Inconsistent results observed worldwide could be explained in part by the difficulty in identifying DS among the community of the oldest old. Indeed, the increase in age and in age-related health disorders could be accompanied by subtle changes in mood, while unnoticed or considered classical traits of aging, and on the other hand, depressive disorders could be expressed as atypical form in older adults (i.e., aggressive or addictive behaviors, anxiety and personality disorders), leading to potential misclassification bias [37,38]. Moreover, depression is multidimensional and involves many individual and societal factors, especially in older people (i.e., social isolation, life event, health issues, economic changes . . . ) against which the adoption of a healthy diet as a single preventive dimension seems insufficient to guarantee a better mood [39]. Indeed, the MeDi would be inefficient at older ages (mean age of the present study sample was 75.6 years, with a follow-up of up to 16.3 years) or may be less effective in older adults than antidepressant treatment to postpone depression/prevent the development of depressive symptoms in a complex context, including poly pathology during aging and/or environmentally deleterious conditions accompanying aging (widowhood for instance). Interestingly, while fruit and vegetables, as food sources of antioxidants [40,41], and fish, as a source of long-chain omega-3 fatty acids, are part of MeDi components that would reduce the risk of depression [42], other interesting foods or nutrients not part of the MeDi would potentially contribute to beneficial or deleterious associations with the risk of DS. For instance, the consumption of coffee or tea are notably rich providers of polyphenols, with potential neuroprotection due to their antioxidant and anti-inflammatory properties [41]. On the other hand, sweetened beverages, salt, or other fats than olive oil, involved in increased inflammation and oxidative stress, would contribute to the pathogenesis of depression [43–45]. Another mechanism involved in this relationship concerns an essential amino acid, tryptophan, supplied by a variety of foods

(including peanuts, oats and bananas), which represent a good avenue against depression due to its conversion in serotonin, the target of a majority of antidepressant treatments [44]. Finally, the diet–depression relationship is underpinned by numerous correlated mechanisms including neurogenesis, epigenetic, hypothalamus–pituitary–adrenal axis, and mitochondrial dysfunction in addition to aging, while we cannot ascertain them [44].

Regarding the present study, it is important to point out some limits. In the 3C cohort, the dietary survey was administered only in the 3C Bordeaux subsample, which may induce a selection bias, though reduced by the representativeness of the 3C Bordeaux sample during the follow-up [46]. We assumed the stability of food behaviors over time, which is acceptable for the whole group [47], but we cannot totally exclude a change in dietary habits of a specific individual over time (for clinical reasons, change in living conditions, diseases requiring a specific diet . . . ), although we cannot ascertain specifically these changes. Moreover, the computation of scores to assess adherence to the MeDi caused several dietary patterns to coexist in a single category of MeDi adherents, as already pointed out [48]. Regarding DS, the CES-D scale is not a clinical diagnostic tool, though validated and largely used in epidemiological studies [10,18–20]. The inclusion of antidepressant treatment in the definition of the outcome is also debatable, since it leads to a heterogeneous group of participants with incident DS efficiently treated or not and because these treatments being not only prescribed for depression [49]. This led us to test the robustness of our results in an additional analysis not including antidepressant treatment in the definition of DS, which potentially minimized the misclassification bias. Moreover, alcohol consumption is linked to depression and could have been considered as a main confounder as in other studies, but as one of nine food groups are part of the MeDi, it could have led to an overadjustment and we chose to not include it in the present study. A final point concerns the potential reverse-causality bias, in part limited thanks to the long follow-up of the present analysis and by the exclusion of participants with DS at baseline and at the previous examination. However, we cannot exclude that greater MeDi adherents at baseline, who reported higher multimorbidity than low MeDi adherents, have been engaged in this healthy dietary lifestyle as an additional management of their diseases. Despite these limitations, it is also relevant to highlight all the strengths of the present study. The large sample of more than 1000 older adults, the long duration of 15 years, the interviews using standardized questionnaires using validated tools (CES-D and FFQ) performed by trained professionals, and the consideration of main confounders (although residual confounders may persist in observational studies) are the main strengths of the present analysis. In addition, the innovative statistical approach allowed us to use all information from repeated measures and consider potential changes in depression over time.

## 5. Conclusions

No association was observed between MeDi adherence and the risk of DS in a French population-based sample aged 65 years and over, followed for up to 15 years. However, a trend suggesting a potential benefit of a greater adherence to the MeDi on the basis of reduced odds of DS when restricting the definition of DS to the CES-D scores has been observed. This study adds to the available literature, specifically on older people, and suggests that adopting healthy dietary patterns appears insufficient to maintain satisfying mental health in older adults. Future studies are warranted to explore this complex relation and to better understand the underlying mechanisms.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14194121/s1>, e-Method S1: Adherence to the Mediterranean Diet through three different approaches: the MeDi-Lite score, the Mediterranean Diet Score MDS and the MedDietScore; Table S1: Adherence to the Mediterranean Diet according to the MeDi-Lite score (0–18) (Sofi et al.); Table S2: Adherence to the Mediterranean Diet according to the Mediterranean Diet Score MDS (0–9) (Trichopoulou et al.); Table S3: Adherence to the Mediterranean Diet according to the MedDietScore (0–55) (Panagiotakos et al.); Table S4: Association between Mediterranean Diet adherence and the risk of depressive symptomatology (i.e., CES-D score  $\geq 17$  for men and CES-D score  $\geq 23$  for women and/or antidepressant treatment).

**Author Contributions:** Conceptualization, J.B., C.F. and A.C.-G.; methodology, J.B., C.F. and A.C.-G.; software, J.B.; validation, J.B., V.C., I.C., C.G., C.P., C.S., C.H., A.C.-G. and C.F.; formal analysis, J.B.; investigation, C.H. and C.F.; resources, C.H. and C.F.; data curation, C.H. and C.F.; writing—original draft preparation, J.B. and C.F.; writing—review and editing, J.B., V.C., I.C., C.G., C.P., C.S., C.H., A.C.-G. and C.F.; visualization, J.B.; supervision, J.B. and C.F.; project administration, J.B. and C.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding. Jeanne Bardinet is supported by the grant “SilverBrainFood” within the framework of the “Future Investment Program” (Programme d’Investissements d’Avenir PIA3) and “Competitiveness cluster structuring projects” (Projets structurants des pôles de compétitivité, PSPC) operated by BPI France.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Advisory Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire of Kremlin-Bicêtre (protocol code 99-28 and approved 10 June 1999).

**Informed Consent Statement:** The Advisory Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire of Kremlin-Bicêtre approved the study protocol, and each participant in the study signed a free and informed consent form.

**Data Availability Statement:** Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request: <http://www.three-city-study.com/ancillary-studies.php> (accessed on 30 September 2022).

**Acknowledgments:** The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d’Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme “Cohortes et collections de données biologiques,” Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and LongVie 2007, the “Fondation Plan Alzheimer” (FCS 2009–2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l’Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Léon, C.; Chan Chee, C.; du Roscoät, E. La dépression en France chez les 18–75 ans: Résultats du baromètre santé 2017 // depression in France among the 18–75 year-olds: Results from the 2017 health barometer. *Bull Epidemiol Hebd.* **2018**, *32–33*, 637–644. Available online: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018\\_32-33\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html) (accessed on 30 March 2021).
2. GBD. 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* **2022**, *9*, 137–150. [CrossRef]
3. Prevalence of Depression by Age. Our World in Data. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/prevalence-of-depression-by-age> (accessed on 30 March 2021). [CrossRef]
4. Perez-Wehbe, A.I.; Perestelo-Pérez, L.; Bethencourt-Pérez, J.M.; Cuellar-Pompa, L.; Peñate-Castro, W. Treatment-resistant depression: A systematic review of systematic reviews. *Int. J. Clin. Health Psychol.* **2014**, *14*, 145–153. [CrossRef]
5. Buchalter, E.L.F.; Oughli, H.A.; Lenze, E.J.; Dixon, D.; Miller, J.P.; Blumberger, D.M.; Karp, J.F.; Reynolds, C.F., 3rd; Mulsant, B.H. Predicting Remission in Late-Life Major Depression: A Clinical Algorithm Based Upon Past Treatment History. *J. Clin. Psychiatry* **2019**, *80*, 18m12483. [CrossRef] [PubMed]

6. Worrall, C.; Jongenelis, M.; Pettigrew, S. Modifiable Protective and Risk Factors for Depressive Symptoms among Older Community-dwelling Adults: A Systematic Review. *J. Affect. Disord.* **2020**, *272*, 305–317. [CrossRef]
7. Farioli Vecchioli, S.; Sacchetti, S.; Nicolis di Robilant, V.; Cutuli, D. The Role of Physical Exercise and Omega-3 Fatty Acids in Depressive Illness in the Elderly. *Curr. Neuropharmacol.* **2018**, *16*, 308–326. [CrossRef]
8. Kovess-Masfety, V.; Alonso, J.; Brugha, T.S.; Angermeyer, M.C.; Haro, J.M.; Sevilla-Dedieu, C.; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* **2007**, *58*, 213–220. [CrossRef]
9. Chishti, P.; Stone, D.H.; Corcoran, P.; Williamson, E.; Petridou, E.; EUROSAVE Working Group. Suicide mortality in the European Union. *Eur. J. Public Health* **2003**, *13*, 108–114. [CrossRef]
10. Shafiei, F.; Moghaddam, A.S.; Larijani, B.; Esmailzadeh, A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: A systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr. Rev.* **2019**, *77*, 230–239. [CrossRef]
11. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* **2013**, *17*, 2769–2782. [CrossRef]
12. Psaltopoulou, T.; Sergentanis, T.N.; Panagiotakos, D.B.; Sergentanis, I.N.; Kosti, R.; Scarmeas, N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann. Neurol.* **2013**, *74*, 580–591. [CrossRef]
13. Scarmeas, N.; Stern, Y.; Mayeux, R.; Manly, J.J.; Schupf, N.; Luchsinger, J.A. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* **2009**, *66*, 216–225. [CrossRef]
14. Féart, C. Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA* **2009**, *302*, 638. [CrossRef] [PubMed]
15. Trichopoulou, A.; Costacou, T.; Bamia, C.; Trichopoulos, D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2599–2608. [CrossRef] [PubMed]
16. Sofi, F.; Cesari, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ* **2008**, *337*, a1344. [CrossRef] [PubMed]
17. Sánchez-Villegas, A.; Delgado-Rodríguez, M.; Alonso, A.; Schlatter, J.; Lahortiga, F.; Majem, L.S.; Martínez-González, M.A. Association of the Mediterranean Dietary Pattern With the Incidence of Depression: The Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Arch Gen. Psychiatry* **2009**, *66*, 1090. [CrossRef]
18. Lassale, C.; Batty, G.D.; Baghdadli, A.; Jacka, F.; Sánchez-Villegas, A.; Kivimäki, M.; Akbaraly, T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol. Psychiatry* **2019**, *24*, 965–986. [CrossRef]
19. Skarupski, K.A.; Tangney, C.C.; Li, H.; Evans, D.A.; Morris, M.C. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J. Nutr. Health Aging* **2013**, *17*, 441–445. [CrossRef]
20. Rienks, J.; Dobson, A.J.; Mishra, G.D. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: Results from a large community-based prospective study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2012**, *67*, 75–82. [CrossRef]
21. Das, A.; Cumming, R.G.; Naganathan, V.; Ribeiro, R.V.; Le Couteur, D.G.; Handelsman, D.J.; Waite, L.M.; Hirani, V. The association between antioxidant intake, dietary pattern and depressive symptoms in older Australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *60*, 443–454. [CrossRef]
22. Matison, A.P.; Mather, K.A.; Flood, V.M.; Reppermund, S. Associations between nutrition and the incidence of depression in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective observational population-based studies. *Ageing Res. Rev.* **2021**, *70*, 101403. [CrossRef] [PubMed]
23. Antoniak, M.; Pugliatti, M.; Hubbard, R.; Britton, J.; Sotgiu, S.; Sadovnick, A.D.; Yee, I.M.L.; Cumsille, M.A.; Bevilacqua, J.A.; Burdett, S.; et al. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology* **2003**, *22*, 316–325. [CrossRef]
24. Sofi, F.; Dinu, M.; Pagliai, G.; Marcucci, R.; Casini, A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: The MEDI-LITE score. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2017**, *68*, 757–762. [CrossRef] [PubMed]
25. André, P.; de Barros, J.-P.P.; Merle, B.M.; Samieri, C.; Helmer, C.; Delcourt, C.; Féart, C. Mediterranean diet and prudent diet are both associated with low circulating esterified 3-hydroxy fatty acids, a proxy of LPS burden, among older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **2021**, *114*, 1080–1091. [CrossRef] [PubMed]
26. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population—Lenore Sawyer Radloff. 1977. Available online: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/014662167700100306> (accessed on 30 March 2021).
27. Vilagut, G.; Forero, C.G.; Barbaglia, M.G.; Alonso, J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0155431. [CrossRef]
28. Classification ATC Des Médicaments. VIDAL. Available online: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/atc.html> (accessed on 12 July 2021).
29. Boyd, C.M.; Fortin, M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Rev.* **2010**, *32*, 451–474. [CrossRef]
30. 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. *Psychiatry Psychobiol.* **1989**, *4*, 163–166. [CrossRef]
31. Trichopoulou, A.; Orfanos, P.; Norat, T.; Bueno-De-Mesquita, B.; Ocké, M.C.; Peeters, P.H.; Van Der Schouw, Y.T.; Boeing, H.; Hoffmann, K.; Boffetta, P.; et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* **2005**, *330*, 991. [CrossRef]

32. Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Arvaniti, F.; Stefanadis, C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev. Med.* **2007**, *44*, 335–340. [[CrossRef](#)]
33. van Buuren, S.; Groothuis-Oudshoorn, K.; Vink, G.; Schouten, R.; Robitzsch, A.; Rockenschaub, P.; Doove, L.; Jolani, S.; Moreno-Betancur, M.; White, I.; et al. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equation. 2021. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=mice> (accessed on 21 March 2022).
34. Greenland, S.; Finkle, W.D. A Critical Look at Methods for Handling Missing Covariates in Epidemiologic Regression Analyses. *Am. J. Epidemiol.* **1995**, *142*, 1255–1264. [[CrossRef](#)]
35. Adjibade, M.; Assmann, K.; Andreeva, V.; Lemogne, C.; Hercberg, S.; Galan, P.; Kesse-Guyot, E. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur. J. Nutr.* **2017**, *57*, 1225–1235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Sánchez-Villegas, A.; Henríquez-Sánchez, P.; Ruiz-Canela, M.; Lahortiga, F.; Molero, P.; Toledo, E.; Martínez-González, M.A. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med.* **2015**, *13*, 197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. CNFS. Atteintes Neurocognitives (DSM V). Available online: <https://cnfs.ca/pathologies/atteintes-neurocognitives-dsm-v> (accessed on 4 February 2022).
38. Leong, I.Y.; Farrell, M.J.; Helme, R.D.; Gibson, S.J. The relationship between medical comorbidity and self-rated pain, mood disturbance, and function in older people with chronic pain. *J. Gerontol. Ser. A* **2007**, *62*, 550–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Thomas, P.; Hazif-Thomas, C. Les nouvelles approches de la dépression de la personne âgée. *Gerontol. Soc.* **2008**, *126*, 141–155. [[CrossRef](#)]
40. Del Rio, D.; Rodriguez-Mateos, A.; Spencer, J.P.E.; Tognolini, M.; Borges, G.; Crozier, A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal.* **2013**, *18*, 1818–1892. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Bonetti, F.; Brombo, G.; Zuliani, G. Nootropics, Functional Foods, and Dietary Patterns for Prevention of Cognitive Decline. *Nutr. Funct. Foods Healthy Aging* **2017**, *19*, 211–232. [[CrossRef](#)]
42. Moludi, J.; Moradinazar, M.; Hamzeh, B.; Najafi, F.; Pasdar, Y. Depression Relationship with Dietary Patterns and Dietary Inflammatory Index in Women: Result from Ravansar Cohort Study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2020**, *16*, 1595–1603. [[CrossRef](#)]
43. Adjibade, M.; Lemogne, C.; Touvier, M.; Hercberg, S.; Galan, P.; Assmann, K.; Julia, C.; Kesse-Guyot, E. The Inflammatory Potential of the Diet is Directly Associated with Incident Depressive Symptoms Among French Adults. *J. Nutr.* **2019**, *149*, 1198–1207. [[CrossRef](#)]
44. Marx, W.; Lane, M.; Hockey, M.; Aslam, H.; Berk, M.; Walder, K.; Borsini, A.; Firth, J.; Pariante, C.M.; Berding, K.; et al. Diet and depression: Exploring the biological mechanisms of action. *Mol. Psychiatry* **2020**, *26*, 134–150. [[CrossRef](#)]
45. Lucas, M.; Chocano-Bedoya, P.O.; Schulze, M.B.; Mirzaei, F.; O'Reilly, J.; Okereke, O.I.; Hu, F.B.; Willett, W.C.; Ascherio, A. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav. Immun.* **2013**, *36*, 46–53. [[CrossRef](#)]
46. Tabue-Teguo, M.; Grasset, L.; Avila-Funes, J.A.; Genuer, R.; Proust-Lima, C.; Peres, K.; Féart, C.; Amieva, H.; Harmand, M.G.-C.; Helmer, C.; et al. Prevalence and Co-Occurrence of Geriatric Syndromes in People Aged 75 Years and Older in France: Results From the Bordeaux Three-city Study. *J. Gerontol. Ser. A* **2017**, *73*, 109–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Pelletier, A.; Barul, C.; Féart, C.; Helmer, C.; Bernard, C.; Periot, O.; Dilharreguy, B.; Dartigues, J.; Allard, M.; Barberger-Gateau, P.; et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's Dement.* **2015**, *11*, 1023–1031. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Féart, C.; Samieri, C.; Allès, B.; Barberger-Gateau, P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc. Nutr. Soc.* **2012**, *72*, 140–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Lôo, H.; Olié, J.P. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. *EMC—Psychiatr.* **2004**, *1*, 273–283. [[CrossRef](#)]

#### 3.1.1.4. Synthèse et discussion

Une plus forte adhérence au régime méditerranéen n'était pas associée significativement à un risque plus faible de développer une SD dans ce large échantillon de personnes âgées suivies pendant 15 ans lorsque la SD était définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur. Cependant, sans prendre en compte le traitement antidépresseur dans la définition de la SD (mais en contrôlant cette variable), une association à la limite de la significativité entre une plus forte adhérence au régime méditerranéen et un moindre risque de développer une SD était observée (RC=0,57, IC à 95 % [0,36 ; 0,90], p-globale=0,053). Ces résultats suggèrent tout de même un potentiel effet du régime méditerranéen sur le risque de dépression (encore) non traitée ou résistante aux traitements (i.e. symptômes dépressifs persistant malgré un traitement antidépresseur), mais d'autres études méritent d'être menées chez des personnes âgées pour pouvoir conclure sur cette association.

Pour rappel, ce traditionnel régime méditerranéen est notamment caractérisé par des plus fortes consommations de fruits, légumes, légumineuses et poissons, qui sont des sources communes de nombreux nutriments à potentiels anti-inflammatoires et antioxydants connus, tels que des acides gras, vitamines, minéraux, polyphénols et caroténoïdes. Ils sont généralement consommés en concomitance dans l'alimentation et l'étude de profils alimentaires *a posteriori*, composés en ces multiples nutriments semblait pertinente face à la dépression chez les personnes âgées.

### 3.1.2. Profils nutritionnels

#### 3.1.2.1. Contexte et objectif

Les études observationnelles sont relativement nombreuses à avoir mis en évidence les bénéfices de certains nutriments étudiés de manière isolée sur le risque de dépression. Plusieurs nutriments sont généralement ingérés dans l'alimentation, pouvant avoir de potentiels effets physiologiques synergiques ou antagonistes, suggérant l'intérêt d'explorer l'effet de combinaisons de nutriments à travers des profils. Les études s'intéressant plus spécifiquement à l'apport concomitant de plusieurs nutriments étaient relativement peu nombreuses, notamment chez les personnes âgées. En effet, deux études transversales ont pu être identifiées, qui utilisaient des méthodes de réduction de dimension pour identifier des profils en nutriments. La 1<sup>ère</sup> étude observait qu'un score plus élevé à un profil alimentaire varié (caractérisé par une consommation élevée de poisson, de produits à base de soja, de pommes de terre, la plupart des légumes, les champignons, les algues, les fruits et le thé vert) lié à des apports plus élevés en folates, vitamine C, magnésium, calcium, fer et zinc, était associé à un plus faible risque de dépression (164). La 2<sup>nde</sup> étude avait exploré plus spécifiquement les biomarqueurs nutritionnels (acides gras, vitamines et caroténoïdes) présents dans le tissu cérébral en post mortem et observait une corrélation significative entre un profil caractérisé par des concentrations élevées en caroténoïdes et de plus faibles scores de dépression avant le décès (165). À notre connaissance, aucune étude longitudinale n'a exploré l'association entre des profils de nutriments *a posteriori* et le risque de dépression chez des personnes âgées.

L'objectif de cette étude était donc d'explorer l'association entre des profils nutritionnels et le risque de SD chez les personnes âgées de la cohorte 3C suivies pendant 15 ans.

#### 3.1.2.2. Méthodologie spécifique

La population d'étude incluait uniquement la population bordelaise de la cohorte 3C, pour laquelle les apports de plus de 71 nutriments ont pu être estimés à partir d'un rappel des 24 heures administré au 1<sup>er</sup> suivi dans 3C.

Une sélection dans la littérature des nutriments qui nous semblaient pertinents face à la dépression a été réalisée en 1<sup>ère</sup> intention. Ainsi, 40 nutriments ont été identifiés et intégrés au sein d'une ACP : 21 classes de polyphénols (proanthocyanidines, flavanols monomères, théaflavines, flavanones, flavonols, anthocyanines, flavones, chalcones, isoflavones, dihydrochalcones, dihydroflavonols de la catégorie des flavonoïdes, et acide hydroxybenzoïque, acide hydroxycinamique, acide hydroxyphénylacétique/phénylpropanoïque, stilbènes, lignanes, tyrosols, alkylméthoxyphénols, alkylphénols, hydroxybenzaldéhydes et autres polyphénols), 3 caroténoïdes ( $\beta$ -carotène et combinaison de lutéine+zéaxanthine), 5 acides gras (acides eicosapentaénoïque (EPA), docosahexaénoïque (DHA),  $\alpha$ -linoléique (ALA), arachidonique (AA) et linoléique (LA)), 9 vitamines (B1, B3, B5, B6, B9, B12, C, D et E) et 2 minéraux (magnésium et zinc). L'ACP permettait ainsi d'identifier des profils d'apports en ces 40 nutriments. Les facteurs de confusion pris en compte dans cette analyse étaient l'âge, le sexe,



le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation énergétique journalière, l'IMC, la pratique d'une activité physique régulière et la multimorbidité.

Un modèle de régression logistique à effets aléatoires était réalisé indépendamment pour chaque profil (équivalent à des scores) ajusté sur les facteurs de confusion retenus. Des analyses de sensibilité intégrant différentes définitions de la SD ont été réalisées : score CES-D $\geq$ 16 seul, score CES-D $\geq$ 17 pour les hommes et score CES-D $\geq$ 23 pour les femmes +/- traitement antidépresseur et score CES-D $\geq$ 20 +/- traitement antidépresseur. Dans cette étude, nous avons également choisi d'exploiter le score CES-D en variable continue, afin d'utiliser toute l'information apportée par cette échelle, à partir d'un modèle curvilinéaire à effets aléatoires.

### *3.1.2.3. Résultats : Article*

Ces travaux ont abouti à une proposition d'article pour lequel je suis 1<sup>er</sup> auteur soumis à l'American Journal of Clinical Nutrition (AJCN) en avril 2024.

## TITLE PAGE

### Title

Nutrient patterns and 15-y risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults.

### Authors

Jeanne Bardinet<sup>1,2</sup>, Camille Pouchieu<sup>2</sup>, Virginie Chuy<sup>1,3</sup>, Bénédicte Merle<sup>1</sup>, Hermine Pellay<sup>1</sup>, Sophie Lefèvre-Arbogast<sup>1</sup>, Catherine Helmer<sup>1,4</sup>, David Gaudout<sup>2</sup>, Cécilia Samieri<sup>1</sup>, Cécile Delcourt<sup>1</sup>, Audrey Cougnard-Gregoire<sup>1</sup>, Catherine Féart<sup>1</sup>

### Affiliations

1. Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France
2. Activ'Inside, 33750 Beychac-et-Caillau, France
3. Univ. Bordeaux, CHU de Bordeaux, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaire, F-33000 Bordeaux, France
4. Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

### Sources of support and Funding

Jeanne Bardinet is supported by the grant “SilverBrainFood” within the framework of the “Future Investment Program” (Programme d’Investissements d’Avenir PIA3), “Competitiveness cluster structuring projects” (Projets structurants des pôles de compétitivité, PSPC) operated by BPI France. This PhD program is also supported within the framework of the PIA3 (Investment for the Future). Project reference: 17-EURE-0019.

Activ'Inside has no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

### Corresponding Author

Jeanne Bardinet,

Inserm U 1219 - Univ Bordeaux – Bordeaux Population Health

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX France

telephone: +33647981482

e-mail: [jeanne.bardinet.1@u-bordeaux.fr](mailto:jeanne.bardinet.1@u-bordeaux.fr)

### **List of abbreviations**

3C: Three-City, AA: Arachidonic acid, ALA:  $\alpha$ -linolenic acid, ANOVA: Analysis of Variance, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, BMI: Body mass index, CES-D: Center for epidemiologic studies-depression, CI: Confidence interval, DALYs: Disability-adjusted life-years, DHA: Docosahexaenoic acid, DII: Dietary Inflammatory Index, DS: Depressive symptomatology, EPA: Eicosapentaenoic acid, FFQ: Food Frequency Questionnaire, LA: Linolenic acid, MDD: Major Depressive Disorders, MMSE: Mini Mental State Examination, OR: Odds ratio, PCA: Principal component analysis, RCT: Randomized Controlled Trial, RRR: Reduced rank regression, SD: Standard deviation.

**ABSTRACT (300 words max)**

*Background:* Nutrition, as a modifiable lifelong exposure, emerged as a promising avenue to prevent depression. Several nutrients, including polyphenols, carotenoids, vitamins and minerals, have been associated with lower risk of depression in older age groups, while their combination has been poorly studied in relation to depression risk in longitudinal studies.

*Objective:* The present study investigated the association between *a posteriori* nutrient patterns and the risk of depressive symptomatology (DS) in older adults over time.

*Methods:* The sample included participants from the French 3-City Bordeaux cohort, a prospective population-based study focusing on adults  $\geq 65$  years, with detailed nutritional data collected in 2001. Nutrient intakes were assessed using a 24-hour recall and Principal Component Analysis based on 40 vitamins, minerals and phytonutrients was performed to identify nutrient patterns. DS was assessed at each visit (up to 8 visits until 2018) and defined by a Center for Epidemiologic Studies-Depression score  $\geq 16$  and/or the use of antidepressants. Random effect logistic regression was performed to examine the association between nutrient patterns and DS over time controlled for potential confounders, including physical activity and multimorbidity.

*Results:* The study sample comprised 1,063 individuals (mean baseline age 75.6y +/- 4.8) and 39.3% experienced at least once DS during a median follow-up of 11.5 years. Among 4 identified nutrient patterns, the first pattern (explaining 16.7 % of the variance) characterized by high consumption of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, folates, vitamins B3, B5, B1 and proanthocyanidins, was significantly associated with lower risk of DS over time (pattern score range from -5.3 to 12.4; Odds ratio for 1 point increase=0.85, 95% Confidence interval=[0.75;0.96], p-value=0.01).

*Conclusion:* In this large sample of older adults, a mixed nutrient pattern was associated with a lower risk of DS over time, offering valuable insights into nutrient potential role in mental health among older adults.

*Key words:* Depressive symptomatology, dietary nutrient pattern, *a posteriori*, cohort, older adults.

## INTRODUCTION

Depression, also known as a major depressive disorder, was estimated to have caused 49.4 million disability-adjusted life-years (DALYs) in 2020, representing the highest proportion of DALYs among mental disorders (1,2). Its incidence has been steadily rising, further exacerbated by COVID-19 pandemic, reinforcing depression as a major public health concern (3). Several known risk factors for depression emerge with aging, such as social isolation and chronic diseases, making older adults more vulnerable to depression (4). While depression diagnosing in the aged population is challenging, studies have estimated the prevalence of depression closed to 30% in older adults, higher than the 8% of the general population (1,5,6). Moreover, more than one older adults out of two do not adequately respond to currently available first-line antidepressants (7).

Research on preventive strategies thus remains essential, and nutrition, as a modifiable lifelong exposure, has become the focus of several research studies. Nutrition, as a whole, is commonly explored through dietary patterns, using two main statistical approaches: the a priori approach, which defines scores for several food components based on literature, leading to a global diet score respecting recommendations; and the a posteriori approach, a data-driven method which identifies patterns directly from declared dietary habits, with or without a selection of food components to be retained (8). As a priori approaches, higher adherence to Mediterranean or other healthy diets (using the Healthy Eating Index and its derivatives), have been associated with 15% to 26% reduced risk of depression in older adults (9–11). Several studies have also identified that a posteriori patterns, characterized by higher consumption of vegetables, fruits, legumes/beans/soy and fish, were associated with a 23% lower risk of developing depressive symptoms, as reported by Wu et al. in a recent meta-analysis among older adults (11). Interestingly, these a priori and a posteriori dietary patterns share common food characteristics, such as high consumptions of fruits, vegetables and legumes, which are main food sources of polyphenols and carotenoids with known antioxidant properties (12,13). Higher intake of these phytonutrients have already been independently associated with a lower risk of developing depression among older adults (14,15). For instance, in the 3C cohort, we already observed that a higher adherence to a dietary pattern rich in two specific polyphenols, i.e. monomeric flavanols and theaflavins,

and that higher levels of isolated plasma zeaxanthin and  $\beta$ -carotene were associated with 27% and up to 21% lower risk of DS over time respectively (16,17).

As part of whole meal, other specific nutrients have been suspected to share some benefits in preventing depression among older individuals, including vitamins B, C, D, E, omega 3 fatty acids and minerals, potentially due to their known anti-inflammatory, neuroprotective and antioxidant properties (18–22). However, individual nutrients are not consumed in isolation and synergistic or antagonist effects may occur within the overall diet and during the digestive process (8). Yet, studies exploring the role of combined nutrients on depression, using a posteriori approaches, are lacking.

To our knowledge, two studies explored this association among older adults so far. The first one used a dietary variety score related to the intake of six nutrients (folate, vitamin C, magnesium, calcium, iron and zinc). This cross-sectional study, conducted among 982 Japanese community-dwelling adults aged 65 years or older reported that a higher dietary variety score was associated with less depressive symptoms (23). The second one examined this association among 789 older Australian adults through 4 antioxidant intakes (vitamins A, C, E and Zinc) and reported that 2 antioxidant intakes or less was associated with a higher risk of developing depression over a 3-year follow-up (18). However, no prospective study has been conducted on the relation between a posteriori patterns of a wide range of nutrients and incident depressive symptomatology (DS) among older adults.

Therefore, the aim of the present study was to explore the association between a posteriori dietary nutrient patterns and the risk of developing DS in older adults from the Three-City (3C) cohort followed for up to 15 years.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Population**

The studied population was drawn from the 3C cohort, a French population-based cohort of older adults aged 65 and over, living in one of the three selected cities (Bordeaux, Dijon and Montpellier), and not institutionalized at enrollment in 1999. Participants were visited at baseline and during face-to-face interviews at home every two to three years until 2018 (up to 8 visits). Ethics approval was granted by the Advisory Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire of Kremlin-Bicêtre and a free and informed consent was signed by each participant. The entire protocol and methodology of the 3C cohort have been previously detailed elsewhere (24).

### **Study sample**

The study sample specifically comprised individuals from the Bordeaux sub-cohort, where detailed nutritional data were collected by trained dietitians during the first follow-up visit in 2001, considered as the baseline of our study. Participants included in the present study: i) were examined at the first follow-up visit during the dietary survey in 2001, ii) had available dietary data, iii) had no DS at the time of the dietary survey (baseline) and 2 years prior, confirmed by the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale and/or absence of antidepressant treatment (detailed below), and iv) had no dementia at baseline.

### **Dietary intakes**

The dietary survey involved a 24h recall and a food frequency questionnaire (FFQ). For our study, daily nutrient intakes were assessed using a 24h recall. During face-to-face interviews, dietitians recorded all the foods and beverages consumed the entire day before the interview using a book of photographs depicting portion sizes (25). Then, the data was entered into the BILNUT® software (SCDA Nutrisoft, Cerelles, France) which included food composition tables for France, converting the daily food intake into daily nutrient intake for each participant (26). Other databases, such as Phenol-explorer for estimating polyphenol intake, the most up-to-date database on polyphenols compounds (27) and the

food composition and nutrition tables edited by Souci et al. for the estimating fatty acids (28), were used to complete BILNUT® for certain nutrients. Information from the FFQ described the dietary habits of the study sample, reporting the weekly frequency of food consumption for larger food categories compared to the 24h recall. Dietary survey from 3C Bordeaux cohort and nutrient assessment have been detailed elsewhere (29–31).

Consumption of more than 50 nutrients were estimated in the 3C Bordeaux cohort (47 micronutrients and 7 macronutrients). We selected 40 nutrients or classes of nutrients for present analyses based on potential benefits regarding depression from existing literature (14–20): 21 polyphenol classes (proanthocyanidins, monomeric flavanols, theaflavins, flavanones, flavonols, anthocyanins, flavones, chalcones, isoflavones, dihydrochalcones, dihydroflavonols from flavonoids category, and hydroxybenzoic acid, hydroxycinamic acid, hydroxyphenylacetic/phenylpropanoic acid, stilbenes, lignans, tyrosols, alkylmethoxyphenols, alkylphenols, hydroxybenzaldehydes and other polyphenols), 3 carotenoids ( $\beta$ -carotene and combined lutein+zeaxanthin), 5 fatty acids (eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA),  $\alpha$ -linolenic (ALA), arachidonic (AA) and linolenic acids (LA)), 9 vitamins (B1, B3, B5, B6, folates, B12, C, D and E) and 2 minerals (magnesium et zinc). The comprehensive list of available nutrients from the 3C database and those selected in the present study are provided in Supplementary Materials (Table S1).

### **Depressive Symptomatology**

Depressive Symptomatology was estimated at each visit using both the CES-D scale and the use of antidepressant treatment. Firstly, the CES-D scale is a tool consisting of 20 items assessing the frequency of onset of depressive symptoms in the week before the interview. Each item is rated from 0 to 3 (“never” to “every day”), with exceptions for 4 reverse positive items (“0” equivalent to “every day” and 3 to “never” in these cases), resulting in a total score out of 60. The international validated cut-off of 16 (CES-D score  $\geq 16$ ) defined DS in our study (32). Secondly, an inventory of all medications was conducted at each visit, based on medical prescriptions and medication boxes, and the use of antidepressant treatment was reviewed according the Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC)



code “N06A” from World Health Organization (33). Incident DS was reported at each visit for CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressant use.

### **Other variables**

Some baseline sociodemographic, lifestyle and health characteristics were detailed to describe the study sample: age, sex, living condition (alone, in couple and in cohabitation), educational level (no study or elementary without degree, elementary with degree or secondary, high school and university), monthly income (<1,500€, 1,500-2,250€,  $\geq 2,250$ € and no answer), tobacco status (non-smoker, ex-smoker and current smoker), alcohol consumption (in number of weekly glasses), daily energy intake (in kcal), body mass index (BMI) (<25, 25-30 and  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), physical activity (poor, intermediate and optimal), multimorbidity, Mini Mental State Examination score and CES-D score. Level of physical activity was based on the practice of daily sports as well as daily leisure activities such as walking, gardening, fishing... etc. Multimorbidity was assessed considering two items: medication use and the 15 following self-reported health conditions at baseline: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson’s disease, dyspnea, osteoporosis, thyroid diseases and kidney disease. Hypertension and diabetes were corrected on antihypertensive and anti-diabetic treatments respectively. Multimorbidity was therefore defined as  $\geq 5$  treatment use and/or  $\geq 2$  of health disorders at baseline.

### **Statistical analysis**

The statistical analyses were performed using R Software (R version 4.1.1, RStudio environment). After the selection of the included sample, sociodemographic, lifestyle and health characteristics were described by overall and between sex using t-tests for quantitative variables and chi-square tests for qualitative variables (using nonparametric tests for asymmetrically distributed data), as well as the daily consumption of the 40 selected nutrients. A p-value < 0.05 was used to determine statistical significance in the analyses.

### ***Identification of nutrient patterns***

To identify main patterns of nutrient intake, we used Principal Component Analysis (PCA), an a posteriori approach well-suited for large-scale nutritional data. PCA summarized the data by reducing their dimension, while maximizing the variability of the study sample across all variables, thus identifying patterns or components (34). Each component corresponds to a reduced centered score, and each individual is assigned a score based on its nutrient intake in the PCA. The determination of the number of main patterns was based on both the scree plot and eigenvalue criteria. In our analysis, we conducted PCA on 40 selected nutrients. We considered the main nutrients contributing to each identified pattern based on an absolute correlation  $\geq 50$ , also known as factor loadings, with the pattern. To delve into the participant's dietary habits associated with the identified patterns, we described the food intake recorded from the FFQ across quartiles of pattern scores using analysis of variance (ANOVA).

#### *Association between nutrient patterns and DS over time*

The association between nutrient patterns and the risk of DS over time was assessed using multivariate random-effect logistic regression. This model is well-suited for analyzing repeated measures of binary events such as DS in the present study (35). Time was introduced as a simple effect and two random effects were included: a random intercept to account for heterogeneity between individuals at baseline, and a random slope to account for interindividual variability over time. Our model was adjusted for potential confounders identified from scientific literature using a directed acyclic graph: age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity and multimorbidity. We used the 'glmer' function from the R-packages 'lme4' ensuring that all the assumptions of the model were validated. In addition, the Akaike information criteria was used to identify the best-fitting model among alternatives.

#### *Additional analyses on DS definitions and severity of depressive symptoms*

In addition to the primary analysis, we investigated the relationship between nutrient patterns and DS using three alternative definitions of DS and a different statistical method:

- Sex-specific CES-D cut-offs: we used sex-specific French CES-D score thresholds, i.e.  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women, in addition to the antidepressant use to identify DS (36).
- CES-D Score  $\geq 16$  definition: DS was defined solely by a CES-D score  $\geq 16$ , considering that antidepressants might be prescribed for reasons other than depression.
- CES-D Score  $\geq 20$  and/or antidepressant definition: another relevant cut-off at CES-D score  $\geq 20$  and/or antidepressant use was utilized to define DS (37).
- Severity assessment using curvilinear mixed models: as the CES-D score was a subjective, bounded quantitative variable (range 0 to 60), with an asymmetric distribution and floor effect (many individuals have a score of 0 or a very low score), we used curvilinear mixed models to explore the relationship between nutrient patterns and the severity of DS. The curvilinearity reflects that the difference between two successive scores of the scale does not have a constant significance: at the bottom of the scale, in healthy individuals, a one-point increase (for instance, 14 to 15) does not have the same significance as at the top of the scale, in individuals with high depressive scores (for instance, 34 to 35) (35,38). The original CES-D score was transformed using a flexible I-splines function with 5 knots at percentiles. The ‘lcm’ function of the R-packages ‘lcm’ was computed, and model selection was based on the Bayesian information criteria.

### ***Handling missing data***

To limit the information loss resulting from missing data and to preserve the statistical power, we performed multiple imputations for selected confounders using the R package ‘mice’. The imputed confounders were regular physical activity (164 missing values) and body mass index (10 missing values).

## **RESULTS**

### **Selection of the study sample**

Starting with 1,755 individuals from the 3C Bordeaux cohort who answered the dietary survey, we excluded participants with at least one missing data on the selected nutrients (n=155), participants with

DS at baseline (n=143) and 2 years before (n=322) defined by a CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressant, those with missing DS values at baseline (n=20) and 2 years before (n=9), participants with no assessment of DS after baseline (n=152) and individuals diagnosed with dementia at baseline (n=17). The final study sample consisted of 1,063 individuals. Included participants were followed for a duration ranging from a minimum of 1 year to a maximum of 16 years, with a median follow-up time of 11.5 years (**Figure 1**).

### **Study Sample at baseline**

The study sample was mostly composed of women (56.6 %), with an average age of 75.6 (+/- 4.8) years at baseline (**Table 1**). Most participants lived as couples (58.7 %), while 35.4 % lived alone, and 5.9 % lived in cohabitation. Nearly half of the participants had attained an elementary or secondary level of education at school (48.5 %). Around 48.5 % reported a monthly income between 1,500€ and 2,250€. Regarding lifestyle habits, the majority were non-smokers (60.1 %), they consumed 14 (+/- 17) glasses of alcohol per week and the average daily energy intake was 1,749 (+/- 541) kcal/day. About 31.4 % engaged an optimal level of physical activity and almost half (46.4 %) had a BMI between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup>. Regarding health characteristics, 57.1% of the participants experienced multimorbidity. They exhibited good cognitive performances, with an average MMSE score of 27.8/30 (+/- 1.8). The average CES-D score was 4.9/60 (+/- 4.0), indicating low levels of depressive symptoms in the study sample, as defined in the inclusion criteria.

### **Depressive Symptomatology**

DS was identified in 418 participants (39.3%) at least once during the follow-up. Among these, 228 participants reported a CES-D score  $\geq 16$  only, 107 participants reported antidepressant use only and 83 participants reported both a CES-D score  $\geq 16$  and antidepressant use at least once during the follow-up.

### **Identification of nutrient patterns**

The detailed information regarding the daily consumption of the 40 selected nutrients used in the PCA is available in **supplementary materials (Table S2)**. The PCA revealed 4 distinct nutrient patterns, explaining more than 40% of the sample variability (**Table 2**). The 1st pattern (16.7 % of the variability)

was characterized by high consumption of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, folates (vitamin B9), vitamins B3, B5, B1 and proanthocyanidins. The 2nd pattern (9.6% of the variability) was characterized by low consumption of hydroxybenzaldehydes, dihydroflavonols, stilbenes and monomeric flavanols. The 3rd pattern (8.4 % of the variability) was marked by high consumption of zinc, theaflavins and monomeric flavanols. The 4th pattern (explaining 6.2 % of the variability) highlighted high consumption of EPA, DHA and vitamin D. The contributions of nutrients to each pattern are detailed in Table 2. The supplementary materials (Table S3) provided a detailed description of weekly food consumption derived from FFQ according to quartiles of each pattern score.

### **Associations between nutrient patterns and DS over time**

The random effects logistic regression models revealed a significant association between the first dietary nutrient pattern and the risk of DS over time. A higher score of the 1st pattern, characterized by higher intakes of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, folates, vitamins B3, B5, B1 and proanthocyanidins, was associated with a reduced risk of DS. More precisely, a one-point increase in the 1st pattern score (ranging from -5.3 to 12.4), representing higher adherence to the pattern, was associated with a 15% lower risk of DS over time (Odd ratio (OR)=0.85, 95% Confidence interval (CI)=[0.75;0.96], p-value=0.011), after adjustment for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity and multimorbidity (**Table 3**). No association was observed with the other nutrient patterns and the risk of DS. Regarding food consumptions, individuals from the highest quartile of the 1st pattern score had higher consumptions of legumes, raw vegetables, cereal products, potatoes, meats, processed meats, fish, dairy products, coffee, wine, and lower consumptions of tea, compared to the lowest quartile (Table S2).

### **Additional analyses**

- Sex-specific CES-D cut-offs: using CES-D score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women +/- antidepressant use, 334 (31.4 %) incident DS cases were identified over time. A one-point increase in

the 1st pattern score was significantly associated with a 20% lower risk of DS over time (OR=0.80, 95% CI=[0.67;0.95], p-value=0.013) (**Supplementary materials Table S4**). No association was observed with the other identified dietary nutrient patterns.

- CES-D score  $\geq 16$  definition: 311 (29.3%) cases of DS were identified over time. A higher score on the 1st first pattern was significantly associated with a 17% lower risk of DS over time (OR=0.87, 95% CI=[0.78;0.98], p-value=0.025) (**Supplementary materials Table S5**). No association was observed with the other identified dietary nutrient patterns.

- CES-D score  $\geq 20$  and/or antidepressant definition: 341 (32.1 %) cases of DS were identified over time. Similarly, a higher score on the 1st pattern was significantly associated with a 23% lower risk of DS over time (OR=0.77, 95% CI=[0.65;0.90], p-value=0.001) (**Supplementary materials Table S6**). No association was observed with the other identified dietary nutrient patterns.

- Severity assessment using curvilinear mixed models: no association was observed with the identified nutrient patterns and the severity of DS over time (**Supplementary materials Table S7**). However, it should be noted that a higher score on the 1st pattern was borderline significant, but not associated with a lower severity in depressive symptoms over time ( $\beta = -0.08$ , p-value=0.056).

## DISCUSSION

In this large sample of older adults followed for up to 15 years, a nutrient pattern characterized by high consumption of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, folates, vitamins B3, B5, B1 and proanthocyanidins was significantly associated with a 15% lower risk of DS over time after accounting for potential confounders (OR=0.85, 95% CI=[0.75;0.96], for each one-point increase in the pattern score). Participants with higher scores on this diversified nutrient pattern exhibited higher intakes of legumes, raw vegetables, cereal products, potatoes, meats, processed meats, fish, dairy products, coffee, and wine, along with lower intakes of tea. Encouragingly, this nutrient pattern consistently showed significant associations with decreased risk of DS regardless of the DS definition in sensitivity analyses and a borderline but non-significant association with a lower severity in depressive symptoms over time. To our knowledge, this is the first longitudinal study identifying a data-driven nutrient pattern associated with a lower risk of DS among older adults followed during a long period.

In the existing literature, a cross-sectional study involving 982 Japanese community-dwelling adults (with a mean age of 73.8 +/- 5.6 years) reported that a higher dietary variety score identified using reduced rank regression (RRR) was associated with less depressive symptoms (23). However, this study primarily explored 6 nutrients including folate, vitamin C, magnesium, calcium, iron and zinc but did not mitigate at potential bias related to reverse causality due to the cross-sectional design. Another longitudinal study exploring the relationship between nutrients and depression focused on antioxidant nutrients. This research, involving 781 older Australian men (with a mean age of 81.4 +/- 4.6 years), revealed that lower intake of antioxidant nutrients was associated with higher risk of developing depression over a 3-year follow-up (18). However, its short follow-up duration limited the potential development of DS, and the dichotomization of exposure to four antioxidant nutrients, including vitamins A, C, E and zinc, might have led to a loss of information.

Although poorly understood, the etiology of depression involves mechanisms beyond oxidative stress. Among potential mechanisms, factors related to food as well as the inflammatory system are known to be associated with the processes underlying depression (39,40). Specifically, as antagonist of the

glutamatergic N-methyl-D-aspartate glutamate receptor, magnesium improves the synaptic plasticity and increases the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) involved in depression (21). Moreover, added to known anti-oxidant and anti-inflammatory properties of polyphenol compounds (13), resveratrol as the main stilbene, and proanthocyanidins, may help to increase the levels of the main neurotransmitters in brain involved in depression processes (mainly noradrenaline and serotonin, but also dopamine for proanthocyanidins) (41). Furthermore, B vitamins contribute to the methionine-homocysteine cycle, which itself regulates the production of monoaminergic neurotransmitters and limits the accumulation of homocysteine, an amino acid responsible of inflammatory reactions and oxidative stress (42). Therefore, both these nutrients have potential individual roles in mechanisms linked to depression, which would be even more interesting when combined, as in our diversified pattern.

Interestingly, a preventive randomized controlled trial (RCT) has explored the combined effect of daily nutritional supplementation and physical exercise during 6 months on mood in 149 healthy older adults from Sweden and USA (43). All participants (mean age=77.5 +/-5.4 years) took part in a physical activity program and were randomly allocated to receive daily either a nutritional supplement (containing a large combination of depressive-related vitamins and minerals including Magnesium and vitamins B) or a placebo. Depressive symptoms were assessed using the CES-D scale at baseline and at 6 months. Despite improvements over time, no difference was observed in the change in depressive symptom scores between the two groups. The nutritional supplement included some interesting nutrients also identified in our diversified pattern, such as magnesium and B vitamins, but contained no phytonutrient. Moreover, this intervention study could lead to global positive behavior changes in both groups, including improvement in eating habits, which would potentially override supplementation and bias the results.

In contrast, a therapeutic RCT has also explored a nutraceutical combination for treating depression in affected adults (44). In this trial, 158 Australian patients diagnosed with depression (based on the Diagnostic and Statistical Manual DSM-IV) were supplemented with a combination of S-adenosyl methionine, folic acid; omega-3 fatty acids, 5-hydroxytryptophan, zinc picolinate or with a placebo



during 8 weeks. However, no significant difference in the evolution of depressive symptoms was observed between the groups. This lack of efficacy might be attributed to the short treatment duration and the selected nutrients (i.e. the dosage and/or the combination tested), possibly insufficient for addressing depression. Interestingly, this nutraceutical combination shared only one nutrient with the protective pattern identified in our study (i.e. folic acid, a form of vitamin B9). To note, a large body of evidence also suggests benefits of omega-3 fatty acids in the treatment of depression (45–47), otherwise included in this nutraceutical combination. However, the 4th nutrient pattern characterized by high consumption of EPA, DHA and vitamin D identified in the present study was not associated with the risk of DS. This result may be explained by the very low data variability that the 4th nutrient pattern represents in our study (6.24 %). Finally, our results may help identifying combinations of relevant nutrients for the prevention of DS and guide future trials.

Nevertheless, our study has some limitations. Firstly, the study sample was restricted to Bordeaux and its surrounding areas, limiting the potential generalizability of the results to a broader population. In addition, the availability of dietary assessments only at baseline, suggests consistent dietary behaviors over time among this older population. However, life events like widowhood, chronic diseases or institutionalization, might significantly impact daily routines, including dietary habits. Yet, a study exploring the evolution of dietary habits over time within the 3C Bordeaux cohort concluded that there were no major changes of main food groups intakes at the population level (48). Furthermore, assessing circulating levels of nutrients might offer a more accurate measurement of nutrients than dietary records considering the bioavailability of consumed nutrients. However, our study focused on nutrients intake allowed a practical translation in terms of consumption, which is easier to apply and understand than circulating levels. It's worth noting that selenium was not assessed in the 3C Bordeaux cohort using the BILNUT® software, while its potentially beneficial effects on depression have been suggested (20–22). Finally, while efforts were made to minimize reverse causality bias by excluding individuals with a history of depressive symptoms and incident cases of depression at baseline, nutritional studies might still be susceptible to this bias.

Despite these limitations, this study had several strengths. The analyses were conducted in a large sample of older adults followed for up to 15 years. The use of relevant statistical methods like PCA for identifying a posteriori nutrient patterns and random effects logistic regression to account for the potential changes in DS over time enhanced the robustness of our findings. Additionally, the selection of the 40 nutrients was based on a comprehensive review of the literature focusing on the relationship between nutrients and depression in older adults. These nutrients were assessed with a 24-hour recall method administered by trained dietitians at baseline. Furthermore, DS was identified by neuropsychologists at each follow-up using the international validated CES-D scale, a widely recognized and utilized tool in numerous studies, along with antidepressant use (37). Finally, the confirmation of results using different definitions of DS in additional analyses strengthened the reliability and consistency of our findings, while suggesting greater benefits of the identified nutrient pattern in the most severe untreated cases.

## **Conclusion**

This longitudinal study within a substantial cohort of older adults identified a nutrient pattern characterized by high consumption of magnesium, hydroxybenzaldehydes, stilbenes, dihydroflavonols, vitamin B6, lignans, tyrosols, folates, vitamins B3, B5, B1 and proanthocyanidins, associated with a decreased risk of DS over a 15-year follow-up period after adjustment for potential confounding factors. This nutrient pattern, reflective of a diversified diet, could serve as a valuable reference for future investigations into depression among older adults. However, further studies involving comprehensive evaluations of dietary nutrients and examining depression in diverse groups of older adults through clinical diagnosis are needed to validate our findings. This may help establish nutritional recommendations for the prevention of depression.

## **Acknowledgements**

The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques," Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and Long Vie 2007, the "Fondation Plan Alzheimer" (FCS 2009-2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd.

## **Statement of authors' contributors to manuscript**

JB, CP and CF designed research; JB conducted research; BM, HP, SLA, CS, CH and CD provided essential materials; JB analyzed data and performed statistical analysis; JB, CP and CF wrote paper; JB had primary responsibility for final content; and all authors have read and approved the final manuscript.

## **Conflicts of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

## **Data Sharing**

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request pending: <http://www.three-city-study.com/ancillary-studies.php>

## REFERENCES

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
3. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12.
4. Wu Q, Feng J, Pan CW. Risk factors for depression in the elderly: An umbrella review of published meta-analyses and systematic reviews. *Journal of Affective Disorders*. 2022 Jun 15;307:37–45.
5. Cai H, Jin Y, Liu R, Zhang Q, Su Z, Ungvari GS, et al. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023 Feb 1;80:103417.
6. Hu T, Zhao X, Wu M, Li Z, Luo L, Yang C, et al. Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2022 May 1;311:114511.
7. Piel C, Quante A. Therapy Strategies for Late-life Depression: A Review. *J Psychiatr Pract*. 2023 Jan 1;29(1):15–30.
8. Gherasim A, Arhire LI, Niță O, Popa AD, Graur M, Mihalache L. The relationship between lifestyle components and dietary patterns. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020 Aug;79(3):311–23.
9. Hershey MS, Sanchez-Villegas A, Sotos-Prieto M, Fernández-Montero A, Pano O, Lahortiga F, et al. The Mediterranean Lifestyle and the Risk of Depression in Middle-Aged Adults. *J Nutr*. 2021 Sep 21;nxab333.
10. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan;99(1):181–97.
11. Wu PY, Chen KM, Belcastro F. Dietary patterns and depression risk in older adults: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2021 Aug 9;79(9):976–87.
12. Manochkumar J, Doss CGP, El-Seedi HR, Efferth T, Ramamoorthy S. The neuroprotective potential of carotenoids in vitro and in vivo. *Phytomedicine*. 2021 Oct 1;91:153676.
13. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, P E Spencer J, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases - PubMed. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013 May 10;18(14):1818–92.
14. Milaneschi Y, Bandinelli S, Penninx BW, Corsi AM, Lauretani F, Vazzana R, et al. The relationship between plasma carotenoids and depressive symptoms in older persons. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Dec;13(8):588–98.
15. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Effects of Polyphenols in a Mediterranean Diet on Symptoms of Depression: A Systematic Literature Review. *Adv Nutr*. 2020 May 1;11(3):602–15.

16. Bardinet J, Pouchieu C, Pellay H, Lefèvre-Arbogast S, Chuy V, Galéra C, et al. Patterns of polyphenol intake and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. *Clin Nutr*. 2022 Dec;41(12):2628–36.
17. Bardinet J, Pouchieu C, Chuy V, Helmer C, Etheve S, Gaudout D, et al. Plasma carotenoids and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:615–23.
18. Das A, Cumming RG, Naganathan V, Ribeiro RV, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. The association between antioxidant intake, dietary pattern and depressive symptoms in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Eur J Nutr*. 2021 Feb;60(1):443–54.
19. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, Alvarez-Mon MA, Lahera G, Monserrat J, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients*. 2022 Jul 28;14(15):3099.
20. Chrzastek Z, Guligowska A, Sobczuk P, Kostka T. Dietary factors, risk of developing depression, and severity of its symptoms in older adults—A narrative review of current knowledge. *Nutrition*. 2023 Feb 1;106:111892.
21. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients*. 2018 May;10(5):584.
22. Wang H, Jin M, Xie M, Yang Y, Xue F, Li W, et al. Protective role of antioxidant supplementation for depression and anxiety: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2023 Feb 15;323:264–79.
23. Yokoyama Y, Kitamura A, Yoshizaki T, Nishi M, Seino S, Taniguchi Y, et al. Score-Based and Nutrient-Derived Dietary Patterns Are Associated with Depressive Symptoms in Community-Dwelling Older Japanese: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):896–903.
24. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003 Dec;22(6):316–25.
25. Candia - Polytechnica P (FRA), Candia - Polytechnica, Paris (FRA). Portions alimentaires. Manuel-photos pour l'estimation des quantites. Paris: Suvimax - Candia - Polytechnica; 1994. 70 p.
26. Favier J, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments. Table de composition. Paris: INRA Editions. 1995;(2nd ed).
27. Database on Polyphenol Content in Foods - Phenol-Explorer [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <http://phenol-explorer.eu/>
28. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. Food composition and nutrition tables. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers. 2000;(6th ed).
29. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe N, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr*. 2007 Nov;98(5):1046–57.
30. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology*. 2018 May 29;90(22):e1979–88.

31. Bardin J, Chuy V, Carriere I, Galéra C, Pouchieu C, Samieri C, et al. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Depressive Symptomatology in a French Population-Based Cohort of Older Adults. *Nutrients*. 2022 Oct 4;14(19):4121.
32. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population - Lenore Sawyer Radloff, 1977 [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/014662167700100306>
33. VIDAL [Internet]. [cited 2021 Jul 12]. Classification ATC des médicaments. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/atc.html>
34. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a New Statistical Method to Derive Dietary Patterns in Nutritional Epidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2004 May 15;159(10):935–44.
35. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles pour données longitudinales. In: *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. 1st ed. De Boeck Supérieur; 2015. p. 163–201.
36. 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. *Psychiatry and Psychobiology*. 1989 ed;4(3):163–6.
37. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155431.
38. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. *J Stat Soft [Internet]*. 2017 [cited 2022 Jun 29];78(2). Available from: <http://arxiv.org/abs/1503.00890>
39. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):134–50.
40. Adjibade M, Lemogne C, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, et al. The Inflammatory Potential of the Diet is Directly Associated with Incident Depressive Symptoms Among French Adults. *J Nutr*. 2019 Jul 1;149(7):1198–207.
41. Pathak L, Agrawal Y, Dhir A. Natural polyphenols in the management of major depression. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013 Nov 1;22(7):863–80.
42. Tinelli C, Di Pino A, Ficulie E, Marcelli S, Felgioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:49.
43. von Berens Å, Fielding RA, Gustafsson T, Kirn D, Laussen J, Nydahl M, et al. Effect of exercise and nutritional supplementation on health-related quality of life and mood in older adults: the VIVE2 randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 21;18(1):286.
44. Sarris J, Byrne GJ, Stough C, Bousman C, Mischoulon D, Murphy J, et al. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:1007–15.
45. Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res*. 2018 Feb;50:1–9.
46. Bai ZG, Bo A, Wu SJ, Gai QY, Chi I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:241–8.

47. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2019;88(5):263–73.
48. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1023–31.

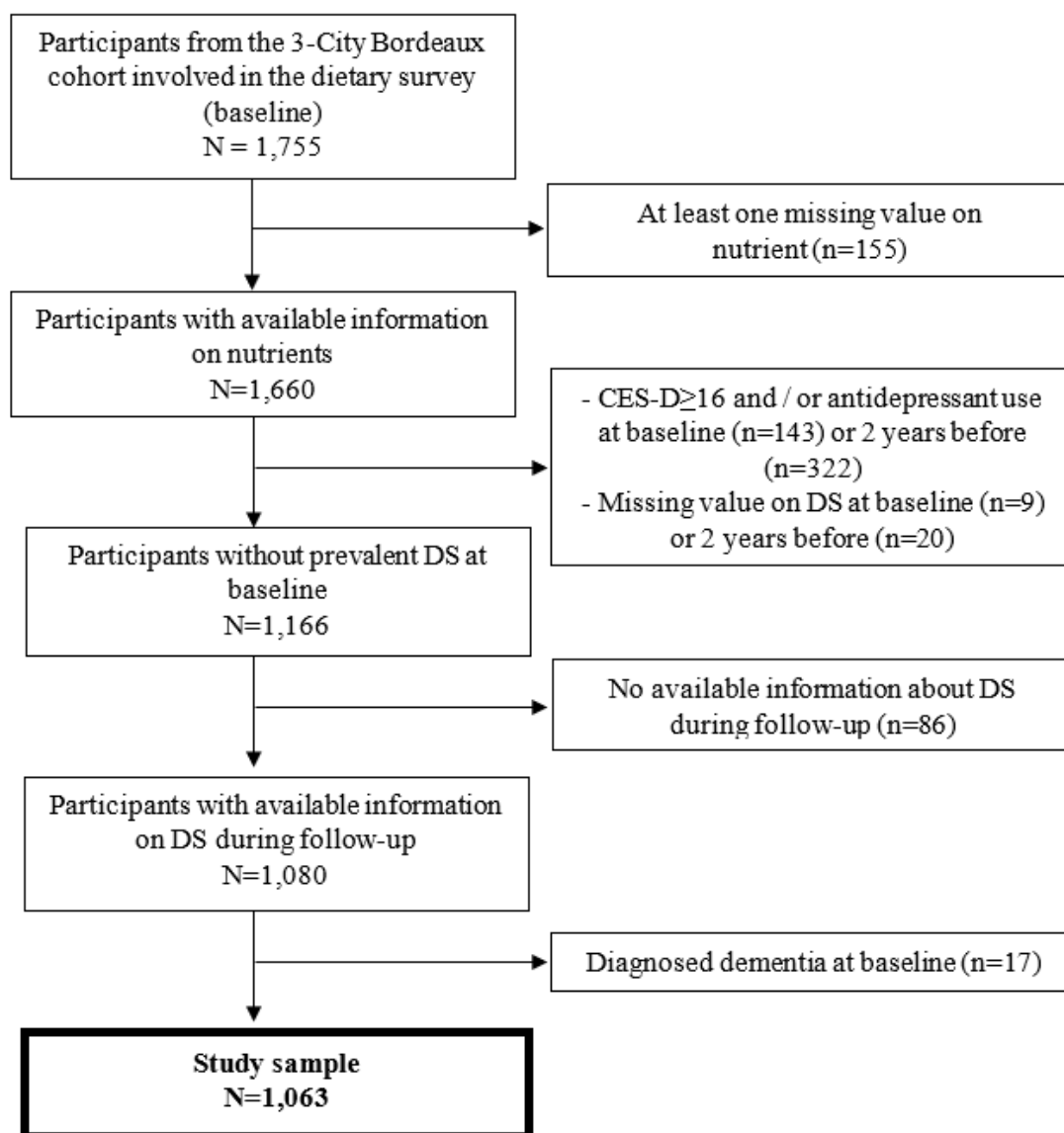


Figure 1: Flow chart for the study of the association between nutrient patterns and depressive symptomatology, 3-City Bordeaux cohort, 2001-2018.



**Table 1.** Description of sociodemographic, lifestyle and health characteristics of the study sample at baseline according to the sex, 3C Bordeaux cohort, 2001 (N=1,063).

	<b>Overall (n=1,063)</b>	<b>Men (n=461)</b>	<b>Women (n=602)</b>	<b>p-value<sup>1</sup></b>
	<b>N (%) / Mean +/- SD</b>	<b>N (%) / Mean +/- SD</b>	<b>N (%) / Mean +/- SD</b>	
Age (years)	75.6 +/- 4.8	75.3 +/- 4.7	75.9 +/- 4.9	0.06
Living conditions				
- Alone	376 (35.4)	74 (16.1)	302 (50.2)	<0.001
- In couple	624 (58.7)	362 (78.5)	262 (43.5)	
- Cohabitation (family or not)	63 (5.9)	25 (5.4)	38 (6.3)	
Educational level				
- No study or elementary without degree	84 (7.9)	29 (6.3)	55 (9.1)	<0.001
- Elementary with degree or secondary	516 (48.5)	207 (44.9)	309 (51.3)	
- High school	246 (23.1)	101 (21.9)	145 (24.1)	
- University	217 (20.4)	124 (26.9)	93 (15.4)	
Monthly income				
- < 1,500 €	333 (31.3)	87 (18.9)	246 (40.9)	<0.001
- [1,500 – 2,250 €[	290 (27.3)	140 (30.4)	150 (24.9)	
- ≥2,250 €	370 (34.8)	210 (45.6)	160 (26.6)	
- No answer	70 (6.6)	24 (5.2)	46 (7.6)	
Tobacco status				
- Non-smoker	639 (60.1)	145 (31.5)	494 (82.1)	<0.001
- Ex-smoker	362 (34.1)	278 (60.3)	84 (14.0)	
- Current smoker	62 (5.8)	38 (8.2)	24 (4.0)	
Alcohol consumption (number of glasses per week)	14.1 +/- 17.4	23.3 +/- 20.9	7.0 +/- 9.3	<0.001
Daily energy intake (kcal/day)	1,749 +/- 541	2,026 +/- 521	1,537 +/- 453	<0.001
Regular physical activity <sup>a</sup>				
- Poor	373 (35.1)	134 (29.1)	239 (39.7)	<0.001
- Intermediate	356 (33.5)	155 (33.6)	201 (33.4)	
- Optimal	334 (31.4)	172 (37.3)	162 (26.9)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>				
- <25	401 (37.7)	121 (26.2)	280 (46.5)	<0.001
- [25 ; 30[	493 (46.4)	260 (56.4)	233 (38.7)	
- ≥30	169 (15.9)	80 (17.4)	89 (14.8)	
Multimorbidity <sup>2</sup>	607 (57.1)	247 (53.6)	360 (59.8)	0.049
MMSE score <sup>c</sup>	27.8 +/- 1.8	27.9 +/- 1.7	27.8 +/- 1.9	0.547
CES-D score	4.9 +/- 4.0	4.1 +/- 3.7	5.5 +/- 4.0	<0.001

BMI: Body Mass Index; MMSE: Mini Mental State Examination; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-

Depression; SD: Standard Deviation

Missing data for: <sup>a</sup> n=164, <sup>b</sup> n=20, <sup>c</sup> n=2

<sup>1</sup>p-value from Chi-square tests for qualitative variables and from Student t-tests for quantitative variables

<sup>2</sup>Having at least 2/15 self-reported health conditions: hypertension (+ antihypertensive treatment use), diabetes (+ antidiabetic treatment use), hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis, thyroid diseases and kidney diseases; and/or  $\geq 5$  treatments use.

**Table 2.** Description of the 4 nutrient patterns identified by Principal Component Analysis, 3C Bordeaux Cohort, 2001-2018. (N=1,063).

<b>Pattern 1</b>		<b>Pattern 2</b>		<b>Pattern 3</b>		<b>Pattern 4</b>	
<b>Total Variance: 16.7 %</b>		<b>Total Variance: 9.6 %</b>		<b>Total Variance: 8.4 %</b>		<b>Total Variance: 6.2 %</b>	
<b>Nutrients</b>	<b>Correlation</b>	<b>Nutrients</b>	<b>Correlation</b>	<b>Nutrients</b>	<b>Correlation</b>	<b>Nutrients</b>	<b>Correlation</b>
<b>Magnesium</b>	<b>0.76</b>	Vitamin B5	0.44	<b>Zinc</b>	<b>0.80</b>	<b>EPA</b>	<b>0.79</b>
<b>Hydroxybenzaldehydes</b>	<b>0.74</b>	Vitamin C	0.41	<b>Theaflavins</b>	<b>0.79</b>	<b>DHA</b>	<b>0.79</b>
<b>Stilbenes</b>	<b>0.73</b>	Vitamin B3	0.39	<b>Flavanol monomers</b>	<b>0.74</b>	<b>Vitamin D</b>	<b>0.66</b>
<b>Dihydroflavonols</b>	<b>0.72</b>	Other polyphenols	0.38	Folates	0.38	AA	0.34
<b>Vitamin B6</b>	<b>0.67</b>	Vitamin B9	0.38	Flavonols	0.33	Vitamin B12	0.27
<b>Lignans</b>	<b>0.65</b>	Vitamin B6	0.37	Lutein+Zeaxanthin	0.27	Vitamin B3	0.24
<b>Tyrosol</b>	<b>0.61</b>	Hydroxycinnamic Acid	0.32	Vitamin B5	0.25	Vitamin B5	0.20
<b>Folates</b>	<b>0.56</b>	Alkylmethoxyphenols	0.32	Vitamin B6	0.22	Vitamin B6	0.17
<b>Vitamin B3</b>	<b>0.55</b>	Vitamin B12	0.30	Vitamin C	0.20	Hydroxybenzoic Acid	-0.07
<b>Vitamin B5</b>	<b>0.53</b>	Vitamin B1	0.27	Vitamin B1	0.19	Hydroxycinnamic Acid	-0.07
<b>Vitamin B1</b>	<b>0.52</b>	Lutein+Zeaxanthin	0.25	Hydroxybenzoic Acid	0.17	Anthocyanins	-0.08
<b>Proanthocyanidins</b>	<b>0.50</b>	Vitamin E	0.24	Vitamin E	0.16	Chalcones	-0.08
Hydroxyphenylacetic/ phenylpropanoic Acid	0.49	AA	0.24	$\beta$ -carotene	0.15	Proanthocyanidins	-0.09
Anthocyanins	0.42	$\beta$ -carotene	0.23	Vitamin B12	0.15	Other polyphenols	-0.13
LA	0.42	Flavanones	0.22	AA	0.13	Flavanones	-0.15
ALA	0.40	Magnesium	0.20	Vitamin B3	0.12	Folates	-0.16
Flavonols	0.38	LA	0.19	LA	0.10	Vitamin C	-0.23
Vitamin E	0.36	ALA	0.12	Magnesium	0.10	$\beta$ -carotene	-0.25
Other polyphenols	0.32	Alkylphenols	0.07	Isoflavones	0.08	Lutein+Zeaxanthin	-0.31
Vitamin C	0.29	DHA	-0.10	ALA	0.08	Flavonols	-0.31
Hydroxycinnamic Acid	0.26	EPA	-0.12	Proanthocyanidins	-0.08		
AA	0.26	Hydroxybenzoic Acid	-0.19	Anthocyanins	-0.09		
Vitamin B12	0.25	Hydroxyphenylacetic/ phenylpropanoic Acid	-0.25	Hydroxyphenylacetic/ phenylpropanoic Acid	-0.21		
Lutein+Zeaxanthin	0.24	Anthocyanins	-0.27	Other polyphenols	-0.24		
Alkylmethoxyphenols	0.20	Proanthocyanidins	-0.29	Tyrosols	-0.27		

Pattern 1		Pattern 2		Pattern 3		Pattern 4	
Total Variance: 16.7 %		Total Variance: 9.6 %		Total Variance: 8.4 %		Total Variance: 6.2 %	
Nutrients	Correlation	Nutrients	Correlation	Nutrients	Correlation	Nutrients	Correlation
β-carotene	0.19	Tyrosols	-0.34	Hydroxybenzaldehydes	-0.30		
Vitamin D	0.15	Zinc	-0.41	Stilbenes	-0.31		
Chalcons	0.15	Theaflavins	-0.44	Dihydroflavonols	-0.32		
Dihydrochalcons	0.14	Lignans	-0.46	Alkylmethoxyphenols	-0.33		
Flavanones	0.14	<b>Hydroxybenzaldehydes</b>	<b>-0.51</b>	Hydroxycinnamic Acid	-0.43		
Hydroxybenzoic Acid	0.11	<b>Dihydroflavonols</b>	<b>-0.51</b>				
EPA	0.09	<b>Stilbenes</b>	<b>-0.52</b>				
Flavanols Monomers	0.09	<b>Flavanol monomers</b>	<b>-0.53</b>				
DHA	0.07						
Flavones	0.06						
Isoflavones	-0.08						
Theaflavins	-0.08						

AA: Arachidonic acid, ALA: α-linolenic acid, DHA: Docosahexaenoic acid, EPA: Eicosapentaenoic acid, LA: Linolenic acid.

In bold specific nutrients retained in each pattern for absolute value of correlation  $\geq 0.50$

**Table 3.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (defined as CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressants use), 3C Bordeaux, 2001-2018 (N=1,063)

	<b>OR [95% CI]*</b>	<b>p-value**</b>
<i>Incident cases of DS during the follow-up = 418 (39.3 %)</i>		
<b>Pattern 1 (for 1 point increase)</b>	<b>0.85 [0.75;0.96]</b>	<b>0.010</b>
Pattern 2 (for 1 point increase)	0.98 [0.88;1.10]	0.738
Pattern 3 (for 1 point increase)	0.93 [0.83;1.05]	0.235
Pattern 4 (for 1 point increase)	0.97 [0.86;1.09]	0.585

OR: Odds ratio; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI: Confidence interval

\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity and multimorbidity \*\* P-value of the log-likelihood ratio test

**Table 4.** Nutrient patterns and the severity of depressive symptoms (i.e. **CES-D scores as continuous**), from the 3C Bordeaux, 2001-2018 (N=1,063)

	$\beta^*$	SE	p-value**
Pattern 1 (for 1 point increase)	-0.04	0.02	0.056
Pattern 2 (for 1 point increase)	-0.02	0.02	0.413
Pattern 3 (for 1 point increase)	-0.01	0.02	0.595
Pattern 4 (for 1 point increase)	-0.02	0.02	0.365

CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; SE=Standard Error

\* Curvilinear mixed model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity, multimorbidity and antidepressant use

\*\* P-value of the log-likelihood ratio test

## Supplementary Materials

**Table S1.** List of available dietary nutrients and selected dietary nutrients for PCA, 24h recall from 3C Bordeaux cohort

**Table S2.** Daily nutrient intakes of the study sample according to the sex

**Table S3.** Weekly dietary intakes across quartiles of nutrients pattern

**Table S4.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. CES-D score  $\geq 17$  for men and CES-D score  $\geq 23$  for women and/or antidepressant)

**Table S5.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. CES-D score  $\geq 16$ )

**Table S6.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. CES-D score  $\geq 20$  and/or antidepressant use)

**Table S1.** List of available dietary nutrients, 24h recall from 3C Bordeaux cohort (2001)

Nutrient classes			
Micronutrients		Macronutrients	
<b>Polyphenol classes</b>	Anthocyanins	<b>Proteins</b>	Animal proteins
	Chalcones		Vegetable proteins
	Dihydrochalcones		
	Monomeric Flavanols		
	Theaflavins		
	Proanthocyanidins		
	Flavanones		
	Flavones		
	Flavonols		
	Dihydroflavonols		
	Isoflavones		
	Hydroxybenzoic Acid		
	Hydroxycinnamic Acid		
	Hydroxyphenylacetic /phenylpropanoic Acid		
	Stilbenes		
	Lignans		
	Alkylmethoxyphenols		
Alkylphenols			
Hydroxy Benzaldehydes			
Tyrosols			
Others polyphenols			
<b>Vitamins</b>	B1	<b>Lipids</b>	Cholesterol
	B2		Total lipids
	B3		
	B5		
	B6		
	B9 or Folates (in µg/day)		
	B12 (in µg/day)		
	C		
	D		
	E		
	Retinol		
<b>Carotenoids</b>	β-carotene	<b>Carbohydrates</b>	Simple carbohydrates
	Lutein+Zeaxanthin		Polysaccharides
<b>Fatty acids</b>	Eicosapentaenoic (EPA)		Fiber
	Docosahexaenoic (DHA)		
	α-linolenic (ALA)		
	Arachidonic (AA)		
	Linolenic (LA)		
<b>Minerals</b>	Magnesium		
	Zinc		
	Calcium		
	Sodium		
	Potassium		
	Phosphorus		
	Iron		

The nutrients not included in PCA because not identified as relevant in relation to depression in the literature



**Table S2.** Average daily intakes of the 40 selected nutrients according to the sex, 3C Bordeaux cohort, 2001 (N=1,063)

	<b>Overall (n=1,063)</b>	<b>Men (n=461)</b>	<b>Women (n=602)</b>	<b>P- value*</b>
	<b>Mean +/- SD</b>	<b>Mean +/- SD</b>	<b>Mean +/- SD</b>	
<b>Polyphenol classes (in mg/day)</b>				
- Flavonoids				
Anthocyanins	57.1 +/- 88.5	77.9 +/- 101.9	41.2 +/- 72.9	<0.001
Chalcones	0.0 +/- 0.0	0.0 +/- 0.0	0.0 +/- 0.0	<0.001
Dihydrochalcones	2.7 +/- 4.4	3.1 +/- 4.7	2.4 +/- 4.2	0.011
Monomeric Flavanols	84.2 +/- 103.0	74.9 +/- 75.6	91.3 +/- 119.5	0.010
Theaflavins	4.1 +/- 8.4	2.4 +/- 5.8	5.4 +/- 9.7	<0.001
Proanthocyanidins	289.2 +/- 241.9	361.8 +/- 249.5	233.5 +/- 220.5	<0.001
Flavanones	22.5 +/- 39.4	24.0 +/- 41.2	21.3 +/- 38.0	0.259
Flavones	11.6 +/- 32.8	13.0 +/- 39.8	10.4 +/- 26.1	0.198
Flavonols	36.2 +/- 46.0	41.4 +/- 47.8	32.3 +/- 44.2	0.001
Dihydroflavonols	7.5 +/- 9.1	12.2 +/- 10.9	3.9 +/- 5.1	<0.001
Isoflavones	0.9 +/- 10.2	0.4 +/- 5.6	1.4 +/- 12.7	0.114
- Phenolic acids				
Hydroxybenzoic Acid	37.2 +/- 121.3	37.1 +/- 98.8	37.2 +/- 136.1	0.994
Hydroxycinnamic Acid	513.8 +/- 382.6	553.3 +/- 370.2	483.5 +/- 389.4	0.003
Hydroxyphenylacetic /phenylpropanoic Acid	0.3 +/- 0.7	0.5 +/- 1.0	0.2 +/- 0.4	<0.001
- Other polyphenol families				
Stilbenes	4.8 +/- 5.8	7.8 +/- 6.9	2.5 +/- 3.2	<0.001
Lignans	0.4 +/- 0.3	0.5 +/- 0.3	0.3 +/- 0.2	<0.001
Alkylmethoxyphenols	2.5 +/- 2.5	2.7 +/- 2.3	2.4 +/- 2.6	0.078
Alkylphenols	6.3 +/- 12.1	7.4 +/- 14.5	5.5 +/- 9.8	0.010
Hydroxy Benzaldehydes	1.0 +/- 1.2	1.7 +/- 1.5	0.6 +/- 0.7	<0.001
Tyrosols	7.4 +/- 11.3	11.3 +/- 14.1	4.5 +/- 7.4	<0.001
Others polyphenols	3.5 +/- 3.0	3.7 +/- 3.0	3.4 +/- 3.0	0.121
<b>Vitamins (in mg/day except B9 and B12)</b>				
B1	1.0 +/- 0.4	1.2 +/- 0.5	1.0 +/- 0.4	<0.001
B3	14.9 +/- 6.9	16.3 +/- 6.8	13.8 +/- 6.8	<0.001
B5	4.2 +/- 1.8	4.6 +/- 1.7	4.0 +/- 1.8	<0.001
B6	1.5 +/- 0.6	1.7 +/- 0.6	1.4 +/- 0.6	<0.001
B9 or Folates (in µg/day)	284.0 +/- 132.2	306.7 +/- 134.5	266.7 +/- 127.7	<0.001
B12 (in µg/day)	5.8 +/- 11.0	6.1 +/- 10.2	5.5 +/- 11.6	0.322
C	85.3 +/- 64.8	86.2 +/- 71.2	84.5 +/- 59.4	0.674
D	1.8 +/- 3.0	2.0 +/- 2.9	1.7 +/- 3.1	0.182
E	6.7 +/- 4.5	7.2 +/- 4.6	6.3 +/- 4.4	0.001
<b>Carotenoids (in µg/day)</b>				
β-carotene	3,564.4 +/- 5181.9	3,721.9 +/- 5591.5	3,443.8 +/- 4846.1	0.386
Lutein+Zeaxanthin	908.4 +/- 2330.2	967.9 +/- 2524.4	862.9 +/- 2170.8	0.467
<b>Fatty acids (in mg/day)</b>				
Eicosapentaenoic (EPA)	150.7 +/- 363.5	170.4 +/- 364.7	135.6 +/- 362.5	0.121
Docosahexaenoic (DHA)	313.6 +/- 769.3	341.7 +/- 746.8	292.1 +/- 786.0	0.298
α-linolenic (ALA)	835.2 +/- 925.1	965.5 +/- 1,020.1	735.4 +/- 832.2	<0.001
Arachidonic (AA)	164.9 +/- 179.4	180.9 +/- 186.4	154.3 +/- 173.3	<0.001
Linolenic (LA)	6,631.0 +/- 5,656.1	7,504.3 +/- 6,021.5	5,962.1 +/- 5,267.3	0.026
<b>Minerals (in mg/day)</b>				
Magnesium	264.2 +/- 84.3	297.9 +/- 81.8	238.4 +/- 76.8	<0.001
Zinc	7.7 +/- 6.7	7.2 +/- 5.2	8.0 +/- 7.6	0.035

\*p-value from t-tests

**Table S3.** Weekly dietary intakes (in time/week) from FFQ and daily nutrient intakes (in g/day) from the 24h recall, of the participants across the lowest (Q1) and highest (Q4) quartiles of the 1<sup>st</sup> nutrient pattern, 3C Bordeaux, 2001 (N=1,063)

	Overall N=1,063	Pattern 1		<i>p-value</i> *
		<i>Q1</i> N=266	<i>Q4</i> N=266	
<b>Weekly dietary intakes (in time/week)</b>				
Legumes	0.63 +/- 0.67	0.5 +/- 0.6	0.8 +/- 0.7	<b>0.001</b>
Cooked vegetables	10.09 +/- 4.11	9.6 +/- 4.1	10.5 +/- 4.3	0.100
Fruits	13.57 +/- 6.63	12.8 +/- 7.5	13.8 +/- 6.4	0.057
Raw vegetables	9.37 +/- 5.23	8.3 +/- 5.3	10.2 +/- 5.3	<b>&lt;0.001</b>
Cereals	18.86 +/- 5.17	16.9 +/- 6.5	19.7 +/- 4.0	<b>&lt;0.001</b>
Pasta	2.04 +/- 1.47	1.8 +/- 1.4	2.1 +/- 1.5	<b>0.006</b>
Rice	1.33 +/- 1.17	1.2 +/- 1.2	1.3 +/- 1.1	<b>0.043</b>
Potatoes	2.65 +/- 1.67	2.3 +/- 1.6	2.9 +/- 1.7	<b>&lt;0.001</b>
Eggs	1.46 +/- 1.00	1.4 +/- 1.0	1.5 +/- 1.0	0.622
Poultry	1.82 +/- 1.25	1.8 +/- 1.3	1.9 +/- 1.2	0.093
Meats	4.93 +/- 2.47	4.3 +/- 2.4	5.5 +/- 2.4	<b>&lt;0.001</b>
Fish	2.94 +/- 1.79	2.5 +/- 1.7	3.2 +/- 1.7	<b>&lt;0.001</b>
Pizza/Sandwich	0.42 +/- 0.70	0.4 +/- 0.8	0.4 +/- 0.6	0.571
Processed meats	1.65 +/- 2.17	1.3 +/- 1.9	2.3 +/- 2.6	<b>&lt;0.001</b>
Cookies	1.93 +/- 3.27	1.7 +/- 2.8	2.0 +/- 3.6	0.677
Sweets	8.69 +/- 6.66	7.7 +/- 6.3	9.0 +/- 6.8	0.059
Dairy products	16.09 +/- 7.31	15.0 +/- 6.6	16.6 +/- 7.9	<b>0.035</b>
Tea	2.71 +/- 4.41	3.3 +/- 4.8	2.1 +/- 4.0	<b>0.007</b>
Coffee	5.84 +/- 5.01	5.2 +/- 4.9	6.4 +/- 5.2	<b>0.043</b>
Wine	7.80 +/- 6.22	3.3 +/- 4.9	11.7 +/- 4.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>Daily nutrient intakes (in mg/day except for folates)</b>				
Magnesium	264.2 +/- 84.3	187.1 +/- 49.7	347.9 +/- 76.4	<b>&lt;0.001</b>
Hydroxybenzaldehydes	1.0 +/- 1.2	0.1 +/- 0.3	2.3 +/- 1.5	<b>&lt;0.001</b>
Stilbenes	4.8 +/- 5.8	0.8 +/- 1.5	10.9 +/- 7.3	<b>&lt;0.001</b>
Dihydroxyflavonols	7.5 +/- 9.1	1.1 +/- 2.3	17.0 +/- 11.5	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin B6	1.5 +/- 0.6	1.0 +/- 0.4	2.0 +/- 0.6	<b>&lt;0.001</b>
Lignans	0.4 +/- 0.3	0.2 +/- 0.1	0.6 +/- 0.3	<b>&lt;0.001</b>
Tyrosols	7.4 +/- 11.3	1.4 +/- 2.7	16.7 +/- 17.1	<b>&lt;0.001</b>
Folates ( <i>in µg/day</i> )	284.0 +/- 132.2	194.4 +/- 80.1	387.7 +/- 153.5	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin B3	14.9 +/- 6.9	10.3 +/- 4.5	20.2 +/- 7.9	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin B5	4.2 +/- 1.8	3.1 +/- 1.1	5.6 +/- 2.2	<b>&lt;0.001</b>
Vitamin B1	1.0 +/- 0.4	0.7 +/- 0.3	1.3 +/- 0.5	<b>&lt;0.001</b>
Proanthocyanidins	289.2 +/- 241.9	144.1 +/- 148.6	451.0 +/- 278.9	<b>&lt;0.001</b>

\*p-value for Analysis of variance (ANOVA), in bold for significance <0.05

**Table S4.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. **CES-D score  $\geq 17$  for men and CES-D score  $\geq 23$  for women and/or antidepressants use**), from the 3C Bordeaux, 2001-2018 (N=1,063)

	<b>OR [95% CI]*</b>	<b>p-value**</b>
Incident cases of DS during the follow-up = 334 (31.4 %)		
<b>Pattern 1 (for 1 point increase)</b>	<b>0.80 [0.67;0.95]</b>	<b>0.013</b>
Pattern 2 (for 1 point increase)	1.01 [0.87;1.18]	0.864
Pattern 3 (for 1 point increase)	0.93 [0.80;1.08]	0.341
Pattern 4 (for 1 point increase)	0.97 [0.82;1.14]	0.698

OR: Odds ratio; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI: Confidence interval;

\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity and multimorbidity

\*\* P-value of the log-likelihood ratio test

**Table S5.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. **CES-D score  $\geq 16$** ), from the 3C Bordeaux, 2001-2018 (N=1,063)

	<b>OR [95% CI]*</b>	<b>p-value**</b>
Incident cases of DS during the follow-up =311 (29.3 %)		
<b>Pattern 1 (for 1 point increase)</b>	<b>0.87 [0.78;0.98]</b>	<b>0.025</b>
Pattern 2 (for 1 point increase)	0.94 [0.85;1.05]	0.260
Pattern 3 (for 1 point increase)	0.97 [0.87;1.07]	0.516
Pattern 4 (for 1 point increase)	0.97 [0.87;1.08]	0.608

OR: Odds ratio; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI: Confidence interval;

\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity, multimorbidity and antidepressant use

\*\* P-value of the log-likelihood ratio test

**Table S6.** Nutrient patterns and risk of depressive symptomatology (i.e. **CES-D score  $\geq$  20 and/or antidepressants use**), from the 3C Bordeaux, 2001-2018 (N=1,063)

	<b>OR [95% CI]*</b>	<b>p-value**</b>
Incident cases of DS during the follow-up =341 (32.1%)		
<b>Pattern 1 (for 1 point increase)</b>	<b>0.77 [0.65;0.90]</b>	<b>0.001</b>
Pattern 2 (for 1 point increase)	0.96 [0.84;1.11]	0.612
Pattern 3 (for 1 point increase)	0.94 [0.82;1.08]	0.415
Pattern 4 (for 1 point increase)	0.97 [0.84;1.13]	0.703

OR: Odds ratio; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI: Confidence interval;

\* Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, tobacco status, alcohol consumption, daily energy intake, body mass index, physical activity and multimorbidity

\*\* P-value of the log-likelihood ratio test

#### *3.1.2.4. Synthèse de l'article*

À partir d'un large échantillon de personnes âgées de 65 ans et plus suivies pendant 15 ans, parmi 4 profils nutritionnels identifiés, un profil caractérisé par un apport élevé en magnésium, d'hydroxybenzaldéhydes, de stilbènes, de dihydroflavonols, de vitamine B6, de lignanes, de tyrosols, de folates, de vitamines B3, B5, B1 et de proanthocyanidines était associé significativement à un risque plus faible de SD : pour chaque augmentation d'un point du score au profil (pour une plus forte adhérence à ce profil) le risque de développer une SD était réduit de 15 % après prise en compte des facteurs de confusion potentiels (RC=0,85 [0,75 ; 0,96]).

Il est encourageant de constater que ce profil nutritionnel a systématiquement révélé des associations significatives avec une diminution du risque de SD, quelle que soit la définition de SD utilisée dans les analyses de sensibilité. Aussi, les participants ayant un score plus élevé à ce profil (ayant une plus forte adhérence) présentaient des habitudes alimentaires « mixtes », notamment une consommation plus importante de légumineuses, de légumes, de produits céréaliers, de produits carnés, de poisson, de produits laitiers, de café et de vin, par rapport à ceux ayant un score plus faible.

### 3.1.2.5. Résultats supplémentaires

#### Profils nutritionnels identifiés par Analyse en Composantes Principales

Les représentations graphiques des variables caractéristiques des 4 profils retenus (deux à deux), sont présentées **Figures 18 et 19**.

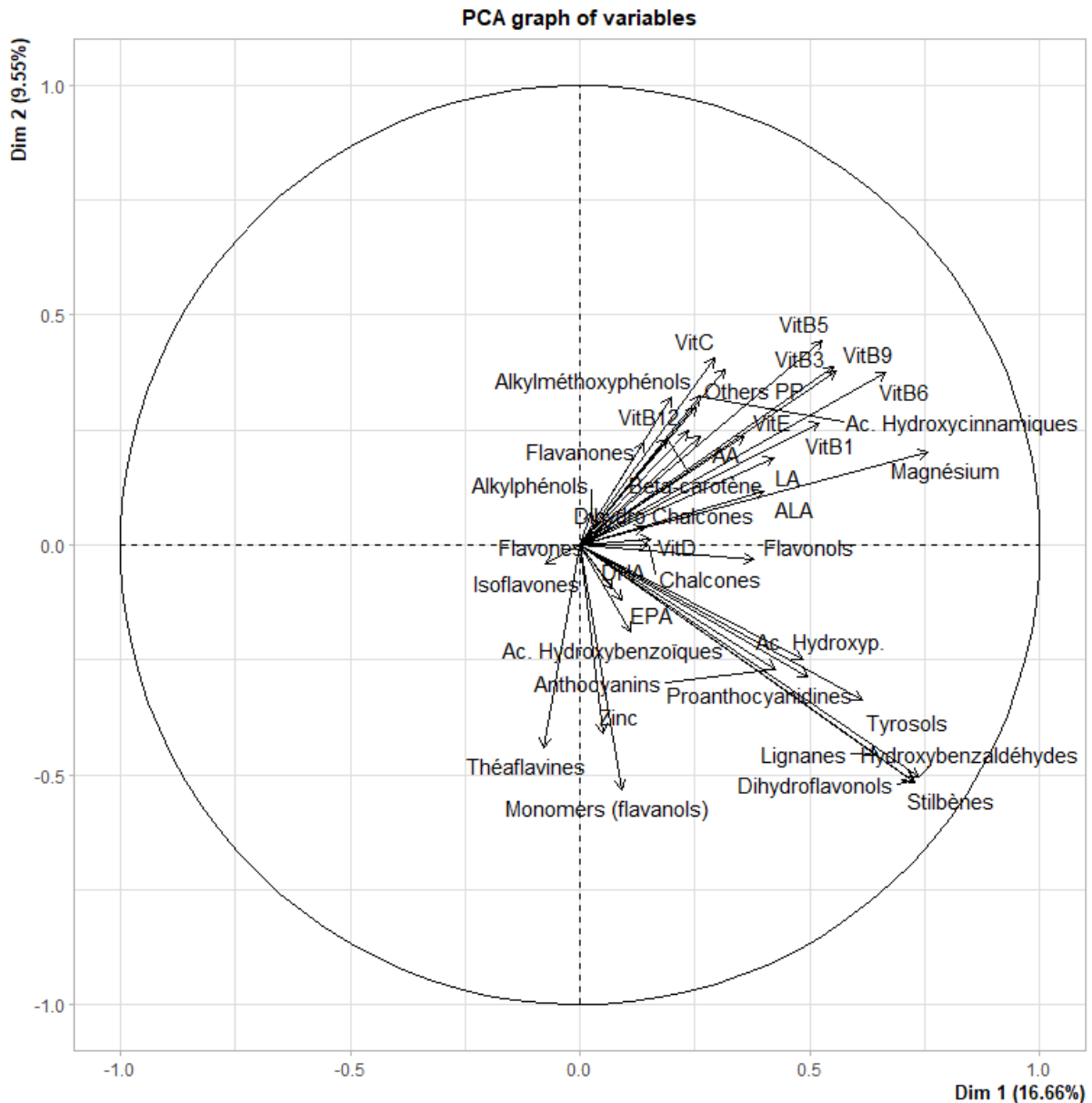


Figure 18 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1016).

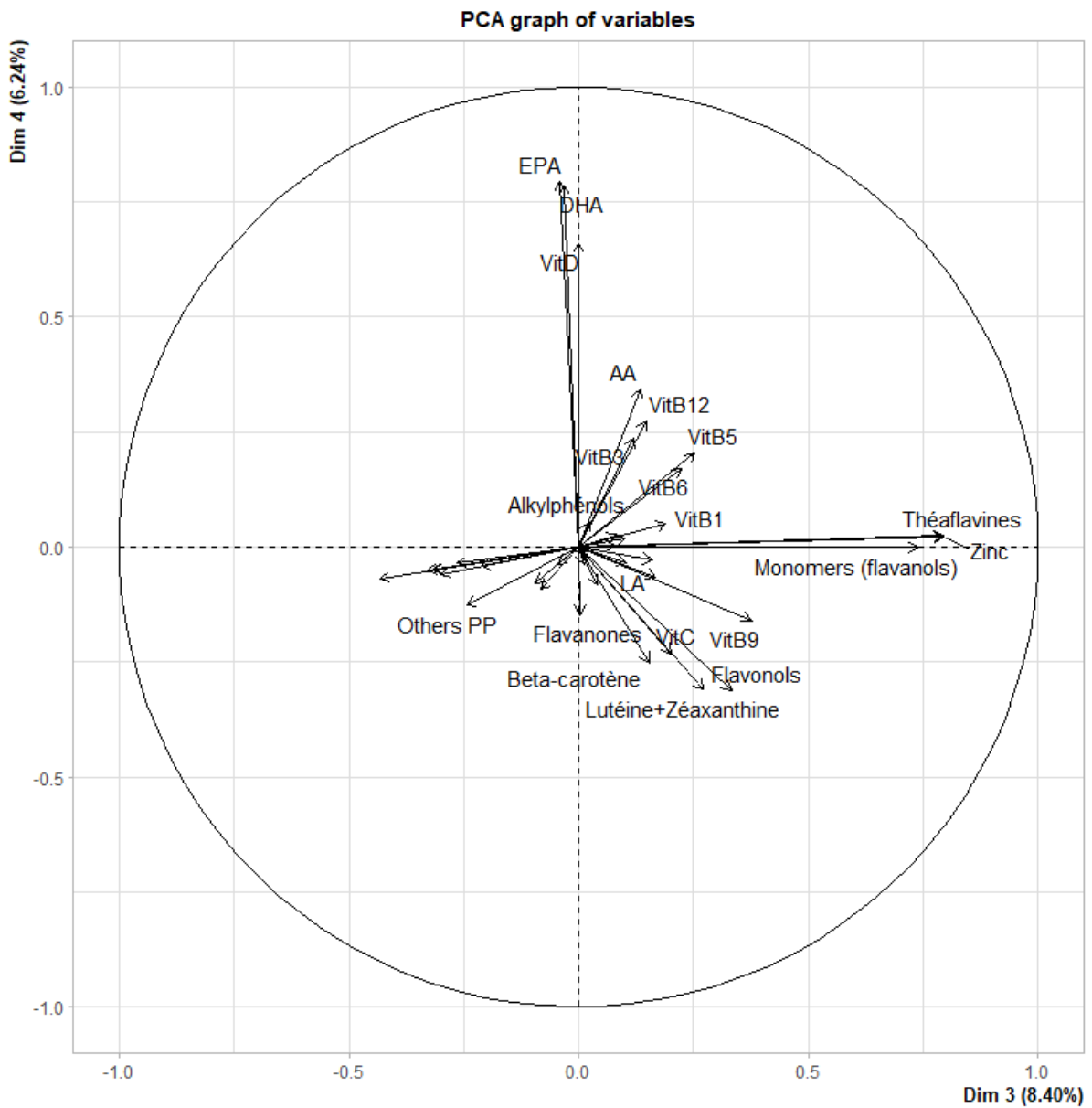


Figure 19 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1016).



Parmi les définitions alternatives de la SD utilisées, des détails concernant le modèle curvilinéaire à effets aléatoires sont précisés ci-dessous. Tout d'abord, l'utilisation d'un modèle curvilinéaire sur le score CES-D était justifié par son allure asymétrique et son effet plancher, constatée dans notre échantillon comme illustré en **Annexe V**.

Les résultats du modèle curvilinéaire sont présentés dans l'article (Table 4). Les représentations graphiques des scores CES-D prédits pour un individu moyen ont également été tracées en fonction des scores aux 4 profils afin de mieux appréhender les résultats du modèle curvilinéaire (**Figure 20**). Tous les facteurs de confusion étaient fixés pour permettre de représenter ces prédictions et nous avons choisi les modalités correspondantes à un individu moyen. Ce dernier était une femme, vivant en couple, avec un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, non fumeuse, consommant 10 verres d'alcool par semaine, ayant un apport énergétique de 1500 Kcal par jour, pratiquant une activité physique modérée, ayant un IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, présentant une multimorbidité et ne prenant pas de traitement antidépresseur au début de l'étude.

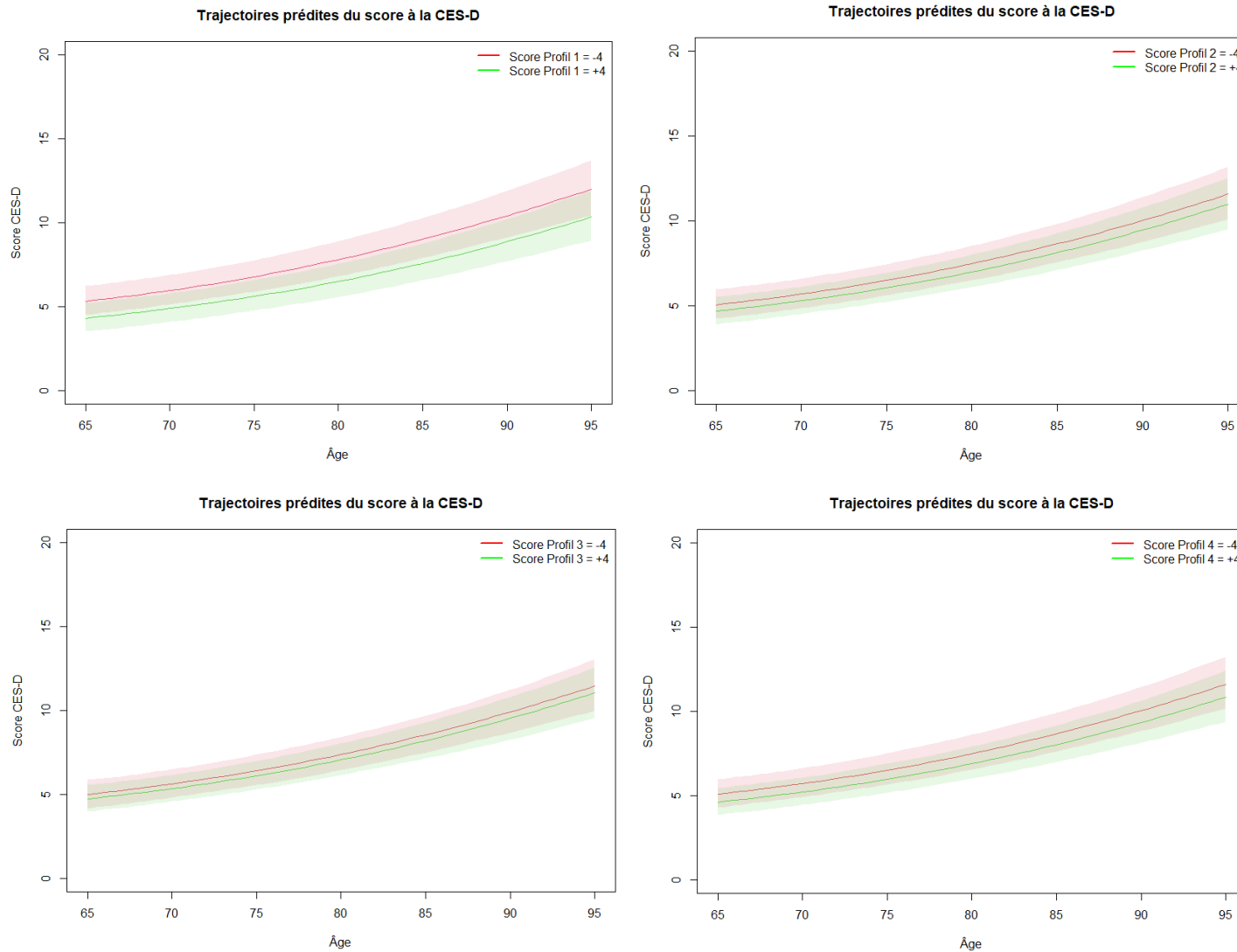


Figure 20 : Trajectoires du score à la CES-D selon le score aux 4 profils nutritionnels, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2018.

### *3.1.2.6. Synthèse et discussion*

Un profil de nutriments caractérisé par des apports élevés en magnésium, hydroxybenzaldéhydes, stilbènes, dihydroflavonols, vitamine B6, lignanes, tyrosols, folates, vitamines B3, B5, B1 et proanthocyanidines, était significativement associé à un risque réduit de 15 % de développer une SD chez des personnes âgées de la cohorte 3C Bordeaux suivies jusqu'à 15 ans. De plus, cette association était confirmée avec les différentes définitions de SD explorées. À notre connaissance, il s'agit de la première étude longitudinale se basant sur 40 nutriments et qui identifie un profil nutritionnel associé à un plus faible risque de SD chez des personnes âgées suivies sur une longue période.

De plus, les individus adhérents le plus à ce profil consommaient davantage de légumineuses, de crudités, de produits céréaliers, de pommes de terre, de viandes, de charcuteries, de poissons, de produits laitiers, de café et de vin. Ces aliments ne sont pas tous considérés dans les régimes « sains » comme le régime méditerranéen, et ce profil nutritionnel propose ainsi une alternative, en suggérant d'adopter une alimentation mixte pour limiter le risque de développer une SD.

Par ailleurs, certains biomarqueurs nutritionnels étaient mesurés dans la cohorte de 3C Bordeaux, une analyse sur ces données biologiques nous semblait pertinente dans la lignée du même objectif.

### 3.1.3. Profils de nutriments plasmatiques

#### 3.1.3.1. Contexte et objectif

Les nutriments apportés par l'alimentation sont assimilés dans l'organisme et peuvent être identifiés dans la circulation sanguine. Ils reflètent plus réellement ce qui est absorbé par l'organisme, en comparaison aux apports nutritionnels estimés à partir de questionnaires plus ou moins détaillés. Cependant, la mesure des niveaux circulants nécessite un acte invasif (comme une prise de sang) et représente un coût considérable pour les études épidémiologiques incluant plusieurs centaines d'individus. Des études évaluant les biomarqueurs nutritionnels plasmatiques en lien avec la dépression sont relativement peu nombreuses, d'autant plus chez les personnes âgées. De plus, les études existantes analysent les biomarqueurs nutritionnels de manière individuelle, alors que certains interagissent entre eux, comme par exemple les vitamines ou caroténoïdes liposolubles qui sont transportés par les lipides ; certaines vitamines B qui participent au métabolisme des acides gras et acides aminés ; ou encore la vitamine D circulante qui est la synthèse d'un précurseur du cholestérol (133,194). Enfin, les nutriments proviennent de multiples sources alimentaires communes et sont donc co-ingérés simultanément. Les interactions entre nutriments sont donc potentiellement nombreuses mais peu d'études s'intéressent à plusieurs nutriments plasmatiques simultanément par le biais de profils.

L'objectif de cette étude était donc d'explorer l'association entre des profils nutritionnels plasmatiques et le risque de développer une SD chez des personnes âgées de la cohorte 3C.

#### 3.1.3.2. Méthodologie spécifique

La population d'étude était basée sur la sous cohorte bordelaise des 3C, pour qui un prélèvement sanguin avait été réalisé à l'inclusion. Des mesures plasmatiques avaient été réalisées pour 6 vitamines (A, B6, B9, B12, D et E), 6 caroténoïdes ( $\alpha$ -carotène,  $\beta$ -carotène, lycopène, lutéine, zéaxanthine et  $\beta$ -cryptoxanthine), et 7 acides gras (acides eicosapentaénoïque (EPA), docosahexaénoïque (DHA), docosapentaénoïque (DPA), arachidonique (AA), linoléique (LA),  $\gamma$ -linoléique (GLA) et  $\alpha$ -linoléique (ALA)). Les participants étaient exclus s'ils disposaient d'une donnée manquante sur un de ces nutriments plasmatiques, en plus des autres critères d'exclusion généraux : avec une donnée manquante sur la SD, avec une SD prévalente au début de l'étude (inclusion de 3C), et sans 2<sup>nde</sup> mesure de SD au cours du suivi.

Une ACP était réalisée sur les 19 nutriments plasmatiques disponibles pour identifier des profils. Les facteurs de confusion sélectionnés pour cette étude étaient l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, la consommation de tabac, la saison de la prise de sang, la pratique d'une activité physique régulière, l'IMC, la consommation énergétique journalière et la multimorbidité. La saison de la prise de sang était aussi intégrée comme potentiel facteur de confusion dans la relation car la concentration sanguine en vitamine D varie selon les saisons en fonction de l'ensoleillement. De plus, les concentrations plasmatiques en certaines vitamines et caroténoïdes peuvent également varier en fonction

de la saison car elles dépendent des fruits et légumes consommés (hypothétiquement des produits de saison).

L'association entre les profils de nutriments plasmatiques identifiés par ACP et le risque de SD (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou la prise d'un antidépresseur) était ensuite explorée à l'aide d'un modèle de régression logistique à effets aléatoires ajusté sur les facteurs de confusion. Les différentes définitions de SD étaient également exploitées en analyses de sensibilité.

### 3.1.3.3. Résultats

Après exclusion des individus ayant une donnée manquante sur au moins un nutriment plasmatique (n=1 470), ayant une SD à l'inclusion (CES-D $\geq$ 16 et/ou traitement antidépresseur) (n=107), n'ayant pas d'information disponible sur la SD à l'inclusion (n=7) ni au cours du suivi (n=1), l'échantillon d'étude était finalement composé de 519 individus, dont le suivi médian était de 14,2 ans (minimum 6,5 ans et maximum 18,6 ans) (**Figure 21**).

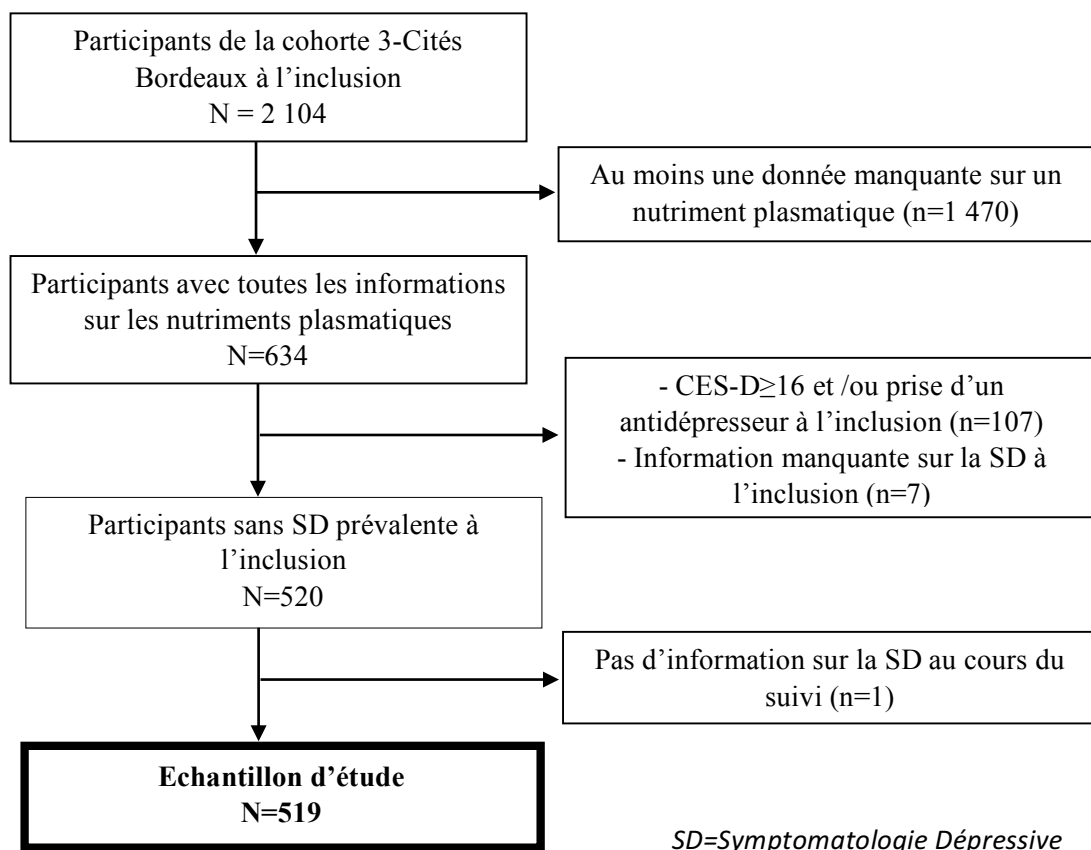


Figure 21 : Diagramme de Flux, étude de l'association entre profils de nutriments plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018.

Brièvement, les participants inclus étaient en moyenne âgés de 73,1 ans (+/- 4,4) à l'inclusion et majoritairement représentés par des femmes (57 %). Les caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicales sont détaillées en fonction du sexe **Tableau 13**.

Tableau 13 : Description des caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicale de l'échantillon d'étude à l'inclusion en fonction du sexe, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (N=519).

	Population totale (n=519)	Homme (n=223)	Femme (n=296)	p- valeur <sup>1</sup>
	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	
Age (en années)	73,1 +/- 4,4	72,8 +/- 4,4	73,3 +/- 4,5	0,177
Mode de vie				
- Seul	154 (29,7)	31 (13,9)	123 (41,6)	<0,001
- En couple	343 (66,1)	185 (83,0)	158 (53,4)	
- Cohabitation (familiale ou non)	22 (4,2)	7 (3,1)	15 (5,1)	
Niveau d'éducation				
- Pas d'étude ou élémentaire sans diplôme	38 (7,3)	14 (6,3)	24 (8,1)	0,014
- Élémentaire avec un diplôme ou secondaire	246 (47,4)	98 (43,9)	148 (50,0)	
- Lycée	117 (22,5)	45 (20,2)	72 (24,3)	
- Université	118 (22,7)	66 (29,6)	52 (17,6)	
Revenu mensuel				
- < 1 500 €	166 (32,0)	43 (19,3)	123 (41,6)	<0,001
- [1 500 – 2 250 €[	142 (27,4)	72 (32,3)	70 (23,6)	
- ≥2 250 €	187 (36,0)	97 (43,5)	90 (30,4)	
- Pas de réponse	24 (4,6)	11 (4,9)	13 (4,4)	
Status Tabagique				
- Non-fumeur	325 (62,6)	75 (33,6)	250 (84,5)	<0,001
- Ancien fumeur	171 (32,9)	133 (59,6)	38 (12,8)	
- Fumeur actuel	23 (4,4)	15 (6,7)	8 (2,7)	
Consommation d'alcool (en nombre de verres/semaine) <sup>a</sup>	10,9 +/- 12,8	17,4 +/- 15,9	6,1 +/- 6,7	<0,001
Consommation énergétique journalière (kcal/jour) <sup>b</sup>	1757 +/- 553	2073 +/- 528	1518 +/- 440	
Activité physique régulière <sup>c</sup>				
- Pauvre	168 (32,4)	59 (26,5)	109 (36,8)	0,043
- Intermédiaire	176 (33,9)	81 (36,3)	95 (32,1)	
- Optimale	175 (33,7)	83 (37,2)	92 (31,1)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>				
- <25	202 (38,9)	52 (23,3)	150 (50,7)	<0,001
- [25 ; 30[	250 (48,2)	140 (62,8)	110 (37,2)	
- ≥30	67 (12,9)	31 (13,9)	36 (12,2)	
Multimorbidité <sup>2</sup>	279 (53,8)	107 (48,0)	172 (58,1)	0,028
Score MMSE <sup>e</sup>	27,9 +/- 1,9	27,9 +/- 1,9	27,8 +/- 1,9	0,680
Score CES-D	4,5 +/- 4,1	3,5 +/- 3,4	5,3 +/- 4,3	<0,001

IMC : indice de masse corporelle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression ; ET : écart-type,

Données manquantes pour : n=13, n=23, n=55, n=2, n=1

<sup>1</sup>p-valeur des tests du chi-2 pour les variables qualitatives et des t-tests de Student pour les variables quantitatives

<sup>2</sup>Avoir au moins 2/15 problèmes de santé auto-déclarés : hypertension (+ prise de traitement antihypertenseur), diabète (+ prise de traitement antidiabétique), hypercholestérolémie, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, artérite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, hospitalisation pour accident vasculaire cérébral, asthme, maladie de Parkinson, dyspnée, ostéoporose, maladies thyroïdiennes et maladies rénales ; et/ou  $\geq 5$  médicaments.

L'ACP identifiait 4 profils de nutriments plasmatiques expliquant au total 41,2 % de la variabilité de l'échantillon. Le 1<sup>er</sup> profil (expliquant 14,7 % de la variabilité) était caractérisé par des concentrations élevées de  $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -carotène, lutéine, zéaxanthine et de  $\beta$ -cryptoxanthine et apparaît donc marqué par les caroténoïdes. Le 2<sup>nd</sup> profil (11,5 %) était caractérisé par des concentrations élevées de DHA, AA, EPA, DPA et LA, et apparaît donc marqué par les acides gras. Le 3<sup>ème</sup> profil (8,0 %) était caractérisé par de faibles concentrations de lutéine et de zéaxanthine. Enfin, le 4<sup>ème</sup> profil (7,0 %) était caractérisé par une forte concentration de GLA (**Tableau 14**, représentations graphiques des profils **Figures 22 et 23**).

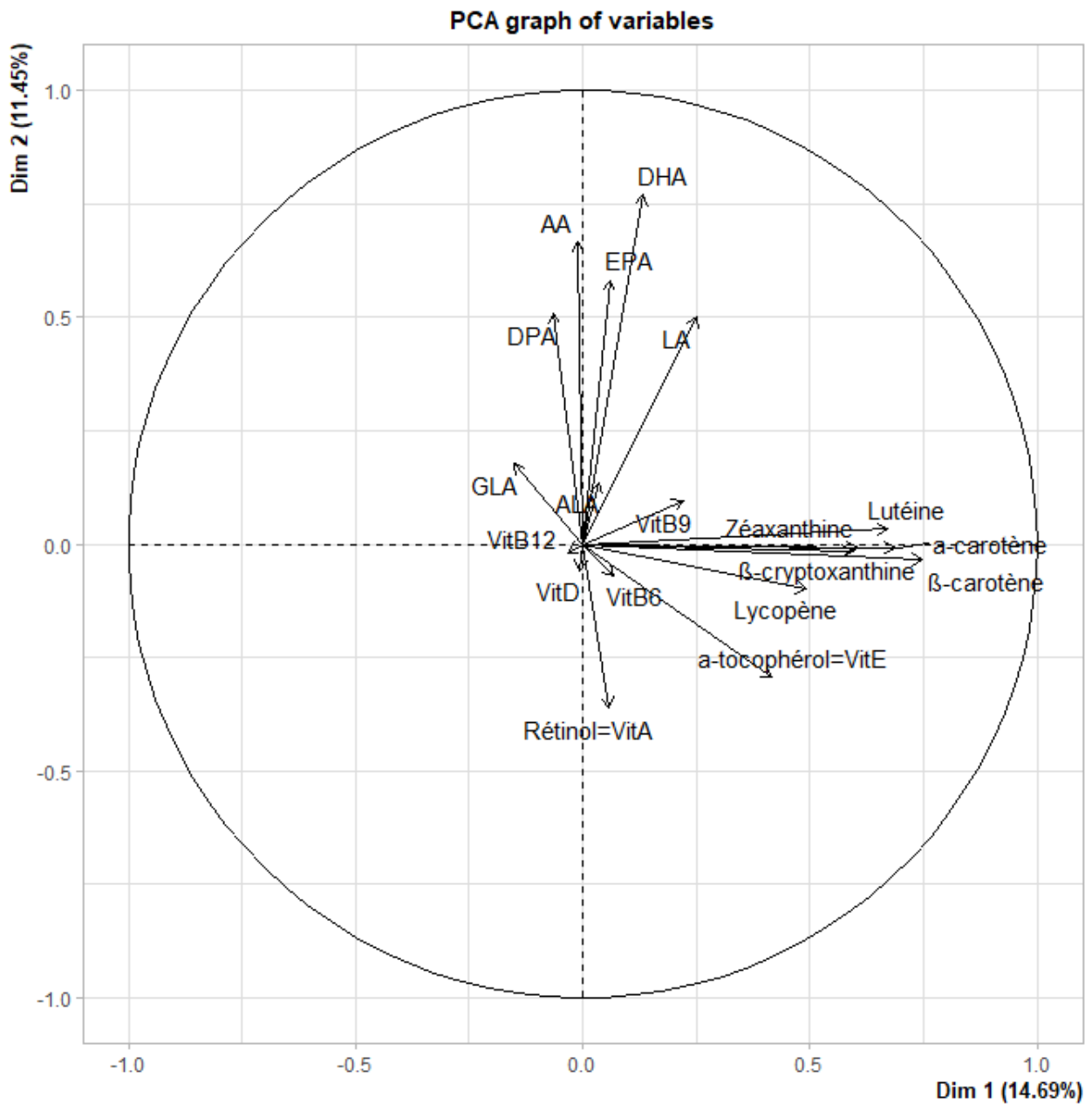


Figure 22 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (n=519).



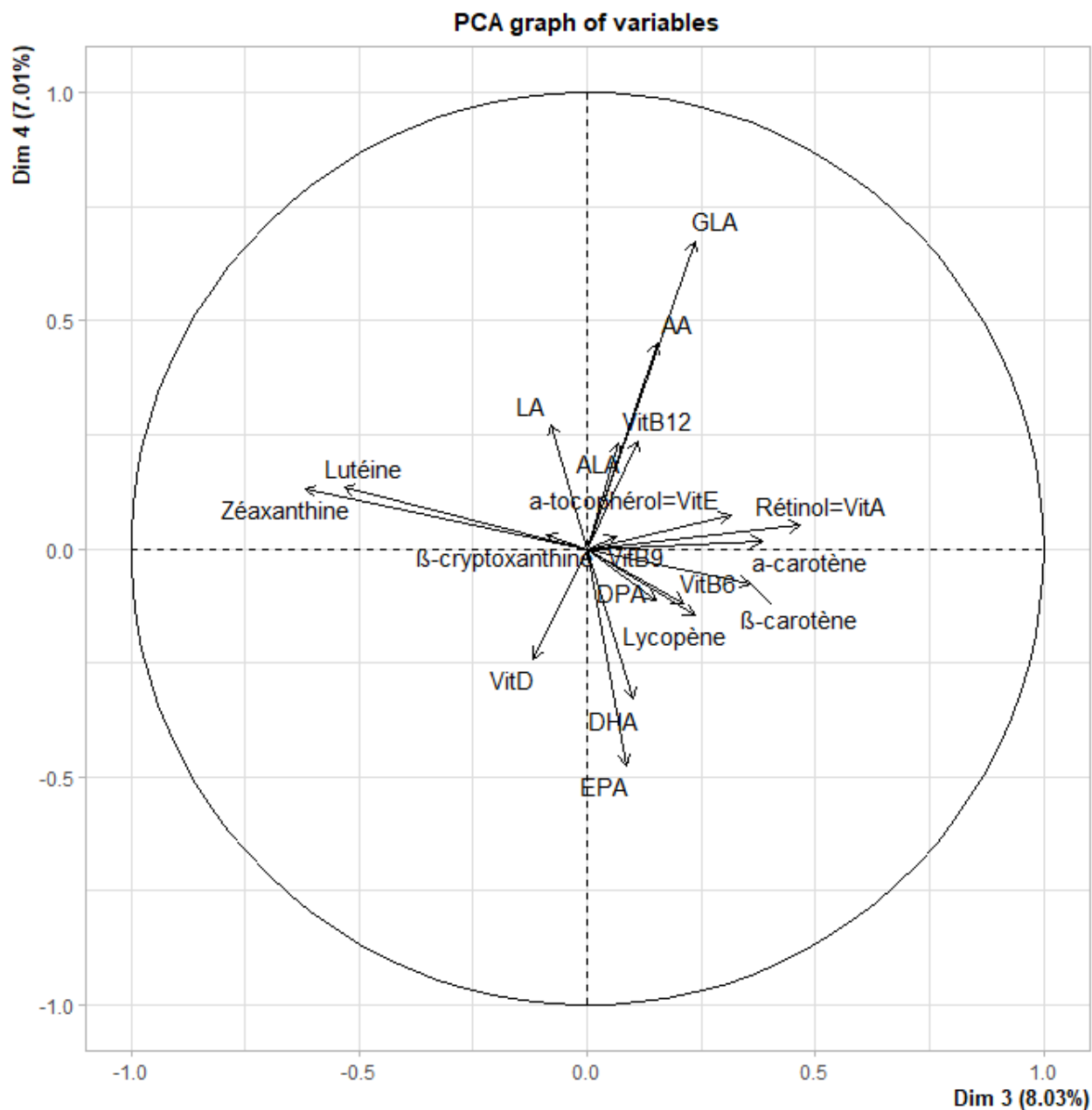


Figure 23 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils nutritionnels plasmatiques et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999 (n=519).

Tableau 14 : Description des 4 profils de nutriments plasmatiques identifiés par l'analyse en composantes principales, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018, (N=519).

<b>Profil 1</b> Variance Totale : 14,7 %		<b>Profil 2</b> Variance Totale : 11,5 %		<b>Profil 3</b> Variance Totale : 8,0 %		<b>Profil 4</b> Variance Totale : 7,0 %	
Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation
<b>β-carotène</b>	<b>0,75</b>	<b>DHA</b>	<b>0,77</b>	Rétinol	0,47	<b>GLA</b>	<b>0,67</b>
<b>α-carotène</b>	<b>0,69</b>	<b>AA</b>	<b>0,66</b>	α-carotène	0,38	AA	0,45
<b>Lutéine</b>	<b>0,67</b>	<b>EPA</b>	<b>0,58</b>	β-carotène	0,36	LA	0,27
<b>Zéaxanthine</b>	<b>0,61</b>	<b>DPA</b>	<b>0,51</b>	α-tocophérol	0,31	Vitamine B12	0,24
<b>β-cryptoxanthine</b>	<b>0,59</b>	<b>LA</b>	<b>0,50</b>	GLA	0,24	ALA	0,23
Lycopène	0,49	GLA	0,18	Lycopène	0,24	Lutéine	0,13
α-tocophérol	0,42	ALA	0,14	Vitamine B6	0,21	Zéaxanthine	0,13
LA	0,25	Vitamine B9	0,09	AA	0,15	DPA	-0,11
Vitamine B9	0,22	Lycopène	-0,10	DPA	0,15	Vitamine B6	-0,12
DHA	0,13	α-tocophérol	-0,29	Vitamine B12	0,11	Lycopène	-0,15
GLA	-0,15	Rétinol	-0,36	DHA	0,10	Vitamine D	-0,24
				β-cryptoxanthine	-0,09	DHA	-0,33
				Vitamine D	-0,12	EPA	-0,47
				<b>Lutéine</b>	<b>-0,53</b>		
				<b>Zéaxanthine</b>	<b>-0,62</b>		

AA : acide arachidonique, ALA : acide α-linolénique, DHA : acide docosahexaénoïque, EPA : acide eicosapentaénoïque, GLA : acide γ-linolénique, LA : Acide linoléique

En gras, les nutriments spécifiques retenus dans chaque profil pour une valeur absolue de corrélation ≥0,50.

Parmi les 519 individus inclus, ils étaient 241 (46,4 %) à avoir développé une SD au cours du suivi : 133 participants étaient identifiés au moins à un suivi avec un score CES-D $\geq$ 16, 50 participants étaient identifiés au moins à un suivi sous traitement antidépresseur et 58 participants étaient identifiés au moins à un suivi avec un score CES-D $\geq$ 16 et un traitement antidépresseur simultanément.

Aucune association significative n'était observée entre les différents profils identifiés et le risque de SD au cours du temps après ajustement sur les facteurs de confusion (**Tableau 15**).

*Tableau 15 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou par la prise d'un antidépresseur), 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=519).*

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 241 (46,4 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	1,02 [0,87;1,20]	0,779
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	0,95 [0,81;1,13]	0,590
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	1,10 [0,90;1,35]	0,345
Profil 4 (pour une augmentation d'1 point)	0,99 [0,80;1,24]	0,999

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance;

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\* P Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

Aussi, les 4 profils n'étaient pas associés significativement au risque de SD en utilisant les définitions alternatives de SD examinées (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (SD) selon différentes définitions de SD, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=519).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>17 pour les hommes et <math>\geq</math>23 pour les femmes et/ou par la prise d'un antidépresseur</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 194 (37,4 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	1,09 [0,89;1,33]	0,367
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	1,07 [0,86;1,34]	0,517
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	1,17 [0,90;1,52]	0,236
Profil 4 (pour une augmentation d'1 point)	0,97 [0,74;1,27]	0,824
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>16***</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 191 (36,8 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	1,01 [0,88;1,16]	0,856
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	0,92 [0,79;1,06]	0,253
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	1,06 [0,89;1,28]	0,495
Profil 4 (pour une augmentation d'1 point)	1,02 [0,84;1,24]	0,853
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>20 et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 193 (37,2 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	1,01 [0,84;1,22]	0,909
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	1,05 [0,86;1,30]	0,620
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	1,13 [0,88;1,44]	0,347
Profil 4 (pour une augmentation d'1 point)	0,98 [0,82;1,42]	0,570

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\*P Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

\*\*\* Ajusté en plus sur le traitement antidépresseur

Enfin, aucun des profils plasmatiques n'était associé significativement à davantage ou moins de symptômes dépressifs (**Tableau 17** et représentations graphiques **Figure 24**).

*Tableau 17 : Association entre profils de nutriments plasmatiques et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=519).*

	$\beta^*$ (ES)	<i>p</i> -valeur**
Profil 1 (pour une augmentation de +1 point)	-0,001 (0,030)	0,775
Profil 2 (pour une augmentation de +1 point)	-0,009 (0,032)	0,776
Profil 3 (pour une augmentation de +1 point)	0,044 (0,039)	0,246
Profil 3 (pour une augmentation de +1 point)	0,018 (0,042)	0,667

CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; ES: Erreur Standard

\* Modèle mixte curvilinéaire avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'éducation, la consommation de tabac, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, la multimorbidité et l'utilisation d'antidépresseurs.

\*\* P Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

Ainsi, des profils marqués par des fortes concentrations en caroténoïdes, en acides gras polyinsaturés, par de faibles concentrations en lutéine et zéaxanthine, ou par de fortes concentrations en acides gras polyinsaturés oméga-6 (GLA) n'étaient pas associés significativement au risque de SD chez des personnes âgées, et ce, quelle que soit la définition de SD utilisée.

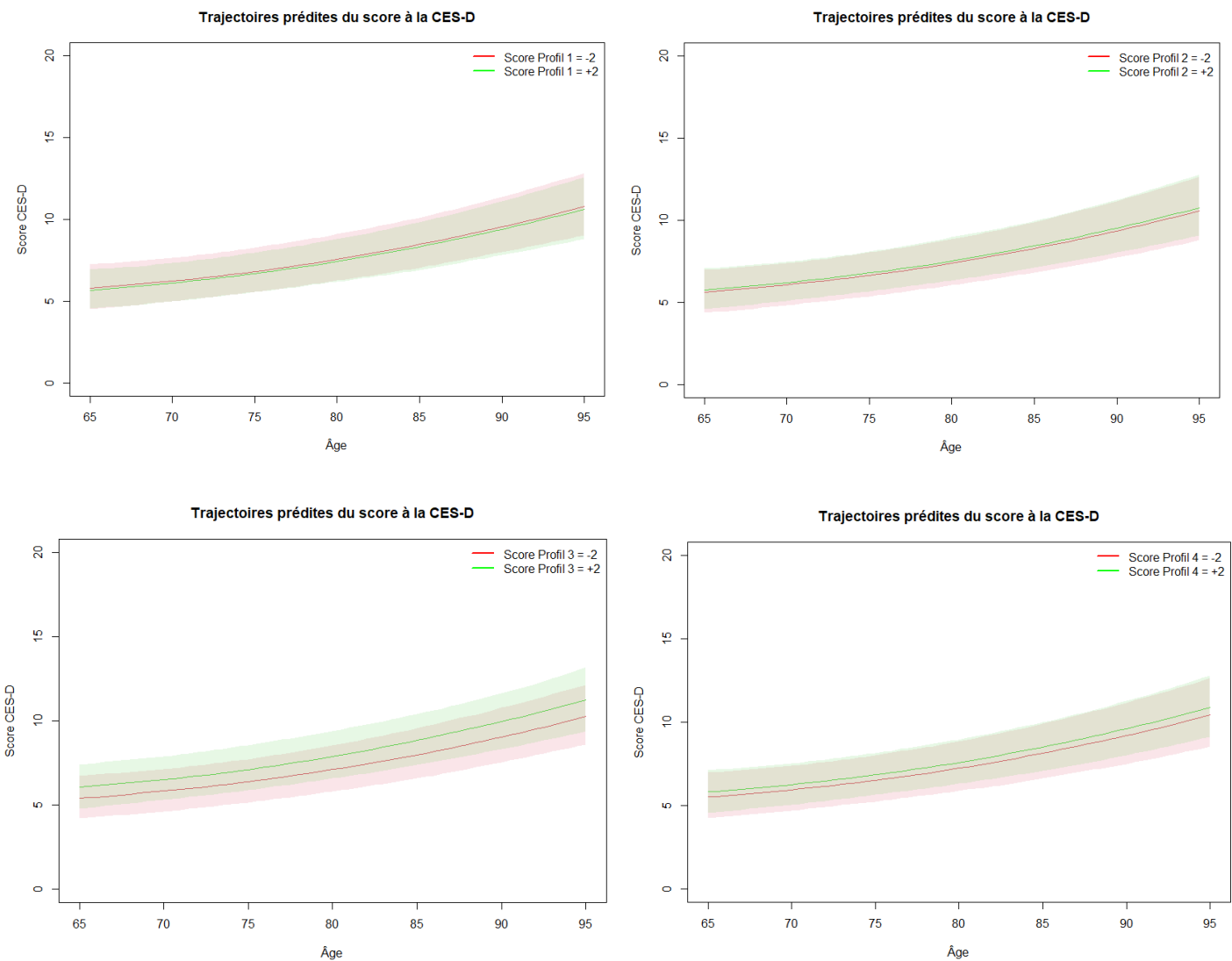


Figure 24 : Trajectoire du score à la CES-D selon le score aux 4 profils nutritionnels plasmatiques, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen\*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=519).

\* Le profil d'un individu moyen de la cohorte correspond à une femme, vivant en couple, ayant un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, n'ayant jamais fumé, consommant 10 verres d'alcool par semaine, ayant eu sa prise de sang au printemps, pratiquant une activité physique modérée, ayant un IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>, présentant une comorbidité et ne prenant pas de traitement antidépresseur au début de l'étude. **203**

#### *3.1.3.4. Analyse supplémentaire : Imputation multiple sur les biomarqueurs plasmatiques*

Après exclusion des individus ayant une SD (n=444) et n'ayant aucune information sur la SD à l'inclusion (n=28), ni au cours du suivi (n=152), une imputation multiple de l'ensemble des données manquantes (dont les nutriments plasmatiques) a été réalisée afin d'agrandir l'effectif de l'échantillon d'étude, finalement composé de 1 480 individus. Après imputation, 4 profils plasmatiques légèrement différents de l'analyse principale étaient identifiés, représentant 45 % de la variabilité de l'échantillon. Ainsi, un 1<sup>er</sup> profil était caractérisé par des concentrations élevées en DHA, EPA et DPA (marqué par les acides gras polyinsaturés oméga-3), un 2<sup>nd</sup> profil par des concentrations élevées en  $\beta$ -carotène, lutéine et zéaxanthine (marqué par des caroténoïdes), un 3<sup>ème</sup> profil par des concentrations élevées en rétinol et  $\alpha$ -tocophérol, et par des concentrations faibles en LA, et un 4<sup>ème</sup> profil par des concentrations élevées en  $\alpha$ -carotène et de faibles concentrations en zéaxanthine (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Description des 4 profils de nutriments plasmatiques identifiés par l'analyse en composantes principales, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018, (N=1480).

<b>Profil 1</b> Variance Totale : 16,9 %		<b>Profil 2</b> Variance Totale : 13,9 %		<b>Profil 3</b> Variance Totale : 8,0 %		<b>Profil 4</b> Variance Totale : 7,2 %	
Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation	Nutriments	Corrélation
	n		n		n		n
<b>DHA</b>	<b>0,80</b>	<b>β-carotène</b>	<b>0,59</b>	<b>Rétinol</b>	<b>0,75</b>	<b>α-carotène</b>	<b>0,58</b>
<b>EPA</b>	<b>0,75</b>	<b>Lutéine</b>	<b>0,57</b>	<b>α-tocophérol</b>	<b>0,54</b>	<b>β-carotène</b>	<b>0,46</b>
<b>DPA</b>	<b>0,64</b>	<b>Zéaxanthine</b>	<b>0,51</b>	Lycopène	0,28	Vitamine B9	0,26
β-carotène	0,47	α-carotène	0,44	EPA	0,20	Vitamine B6	0,16
AA	0,45	β-cryptoxanthine	0,43	DPA	0,10	AA	0,16
α-carotène	0,41	Lycopène	0,40	DHA	0,07	Lycopène	0,14
Lutéine	0,40	Vitamine B9	0,30	Vitamine D	0,07	LA	0,08
Zéaxanthine	0,40	α-tocophérol	0,28	Vitamine B6	0,06	ALA	-0,06
β-cryptoxanthine	0,37	Vitamine D	0,18	β-cryptoxanthine	-0,06	DHA	-0,07
ALA	0,35	Vitamine B6	0,11	GLA	-0,07	EPA	-0,09
LA	0,26	Rétinol	0,06	Vitamine B9	-0,17	Rétinol	-0,09
α-tocophérol	0,25	GLA	-0,12	Zéaxanthine	-0,23	β-cryptoxanthine	-0,10
Lycopène	0,24	ALA	-0,21	Lutéine	-0,24	Vitamine D	-0,14
Vitamine B9	0,17	AA	-0,44	AA	-0,37	α-tocophérol	-0,15
Vitamine B6	0,10	DPA	-0,45	<b>LA</b>	<b>-0,55</b>	Lutéine	-0,46
Rétinol	0,05	DHA	-0,46			<b>Zéaxanthine</b>	<b>-0,61</b>
GLA	-0,13	EPA	-0,49				

AA : Acide arachidonique, ALA : acide α-linolénique, DHA : acide docosahexaénoïque, EPA : Acide eicosapentaénoïque, GLA : acide γ-linolénique, LA : Acide linoléique,

En gras, les nutriments spécifiques retenus dans chaque profil pour une valeur absolue de corrélation ≥0,50.



Au cours du suivi, 634 individus (42,8 %) avaient développé au moins une fois une SD (CES-D $\geq$ 16 et/ou traitement antidépresseur). Les modèles de régression logistique à effets aléatoires révélaient une association significative entre un score plus élevé au profil 1, un profil caractérisé par des concentrations élevées en acides gras polyinsaturés oméga-3 (DHA, EPA et DPA) et un risque réduit de 9 % de développer une SD au cours du temps (RC=0,91, IC à 95 % [0,84 ;0,99], pour une augmentation d'un point du score, p=0,048) (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Profils de nutriments plasmatiques et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 et/ou par la prise d'un antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1 480).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 634 (42,8 %)</i>		
<b>Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)</b>	<b>0,91 [0,84;0,99]</b>	<b>0,048</b>
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	1,08 [0,98;1,19]	0,127
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	1,11 [0,98;1,26]	0,104
Profil 4 (pour une augmentation d'1 point)	1,13 [0,98 ;1,29]	0,071

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance  
 \* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation énergétique journalière, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité \*\* P Valeur du test du logarithme du rapport de vraisemblance

### 3.1.3.5. Synthèse et discussion

Aucune association n'était observée entre des profils de nutriments plasmatiques et le risque de développer une SD au cours du suivi, chez des personnes âgées de 65 ans et plus suivies jusqu'à 18 ans, quelle que soit la définition de la SD utilisée. La littérature sur le sujet est pauvre, rendant cette étude difficilement comparable à une autre. Nous avons tout de même identifié une étude transversale lui ressemblant : cette dernière examinait plus spécifiquement les nutriments à travers une mesure biologique originale et très pertinente, le tissu cérébral (165). Ainsi des concentrations de caroténoïdes, vitamines (A, E et K) et d'acides gras (monoinsaturés, polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 et acides gras trans) étaient mesurées dans les tissus du cerveau de 47 individus centenaires décédés (âge moyen au décès 102 ans), et des profils de nutriments étaient identifiés à partir d'une ACP. Chez les 23 sujets non déments, une corrélation significative était observée entre un profil caractérisé par des hautes concentrations de caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine,  $\beta$ -cryptoxanthine,  $\beta$ -carotène et lycopène) et de plus faibles scores de dépression (estimés à partir de la GDS moins d'un an avant le décès). Le faible échantillon et la méthode statistique utilisée (corrélations de Pearson ajustées sur des facteurs de confusion) ne suffisent cependant pas à conclure. Par ailleurs, ce profil ressemble au 1<sup>er</sup> profil plasmatique dans notre étude, mais ce dernier n'était pas identifié comme à moindre risque de développer une SD malgré un plus grand effectif. En effet, l'échantillon était plus important, mais peut-être pas suffisamment pour identifier une association significative. Par ailleurs, dans notre étude, les 3/4 de l'échantillon initial avaient au moins une donnée manquante sur un nutriment plasmatique et avaient donc été exclus, diminuant drastiquement l'effectif de l'échantillon étudié et la puissance statistique. De plus, une comparaison des caractéristiques des individus avec une donnée manquante sur les nutriments plasmatiques par rapport aux autres indiquait de nombreuses différences : ceux avec une information manquante étaient en moyenne plus âgés, vivaient davantage seuls, avec un niveau d'étude et des revenus moins élevés, étaient moins actifs physiquement, ils avaient des scores cognitifs plus faibles au MMSE et présentaient davantage une multimorbidité à l'inclusion (p-valeurs des tests du chi-2 ou de t Student <0,05). Ainsi, ces individus exclus semblaient avoir une santé plus précaire que les autres.

Après imputation multiple sur les nutriments plasmatiques, nous identifions un profil caractérisé par des concentrations élevées en acides gras polyinsaturés oméga-3 associé à un risque réduit de développer une SD. Ces résultats sont prometteurs et concordants avec la littérature, suggérant d'augmenter la taille de l'échantillon initial (de l'analyse principale) pour pouvoir conclure. Cependant, ils sont consécutifs à une imputation sur l'ensemble des covariables (dont les expositions d'intérêt principal) et doivent donc être pris avec précaution : les données manquantes sur les nutriments plasmatiques (3/4 de données manquantes) étaient remplacées par une méthode d'imputation multiple alors qu'ils représentaient ensemble notre exposition d'intérêt principale. La méthode utilisée pour imputer les données est plutôt robuste dans le cas de données manquantes MAR, que nous supposons mais qui n'est pas entièrement vérifiable (308,309).

### *Synthèse générale : profils nutritionnels et risque de dépression*

Un profil nutritionnel, caractérisé par des apports élevés de magnésium, hydroxybenzaldéhydes, stilbènes, dihydroflavonols, vitamine B6, lignanes, tyrosols, folates, vitamines B3, B5, B1 et proanthocyanidines, et identifié à partir des consommations alimentaires dans un large échantillon de personnes âgées, était associé à un risque réduit de développer une SD.

L'exploration de profils de biomarqueurs nutritionnels n'a pas permis de conclure à des résultats significatifs sans imputation sur les variables d'expositions d'intérêt principal, ce qui pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique (taille de l'échantillon). L'analyse après imputation multiple sur les nutriments d'intérêt suggérait qu'un profil caractérisé par des concentrations en acides gras polyinsaturés oméga-3 plus élevées était associé à un risque réduit de développer une SD.

Par ailleurs, le profil nutritionnel - provenant de l'alimentation - identifié à moindre risque de SD était caractérisé par plusieurs familles de polyphénols, des phytonutriments aux effets prometteurs sur la santé, qui ont cependant été peu explorés en relation avec la dépression, et encore moins chez les personnes âgées. Une étude spécifique de cette grande famille de phytonutriments face à la dépression dans une population âgée permettrait de compléter le sujet.

### 3.1.4. Profils d'apport en polyphénols

#### 3.1.4.1. Contexte et objectif

Les polyphénols ont suscité un intérêt grandissant ces dernières années pour leurs potentiels bénéfiques sur la santé, et notamment la santé mentale, sous-tendue pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Cependant, les études épidémiologiques ont examiné l'association entre la consommation de polyphénols totaux, de classes de polyphénols, ou de polyphénols individuels de manière indépendante avec la dépression, alors que certains polyphénols peuvent provenir de sources alimentaires communes et ne sont jamais apportés de manière isolée par l'alimentation. En effet, en explorant les polyphénols ainsi, il devient difficile d'identifier l'effet propre d'un polyphénol, qui peut être confondu avec les effets d'autres polyphénols provenant d'un même aliment consommé. De plus, les études longitudinales sur le sujet chez les personnes âgées sont plutôt rares, avec un temps de suivi limité et dans des groupes de sexe spécifique. Une 1<sup>ère</sup> étude menée par Chang *et al.*, basée sur une population féminine suivie jusqu'à 10 ans, mettait en évidence des associations significatives entre des apports plus élevés de flavonoïdes totaux, flavonols, flavones, flavanones, anthocyanines, polymères et proanthocyanidines et un risque plus faible de développer une dépression (247) ; et une 2<sup>nde</sup> étude menée par Ali *et al.*, basée sur une population masculine suivie seulement sur 18 mois, ne rapportait pas d'association significative (246).

L'objectif de cette étude était donc d'explorer l'association entre des profils d'apports en polyphénols et le risque de développer une SD chez des personnes âgées de la cohorte 3C Bordeaux suivies pendant 15 ans.

#### 3.1.4.2. Méthodologie spécifique

Les apports journaliers individuels en polyphénols ont pu être estimés à l'aide du rappel des 24 heures réalisé au 1<sup>er</sup> suivi, combiné à la base de données Phénol-Explorer (<https://phenol-explorer.eu>) : les apports de chaque aliment et boisson du rappel des 24 heures étaient multipliés par leur teneur en polyphénols extraite de la base de données Phenol-Explorer. Trois cent quatre-vingt-seize polyphénols étaient identifiés dans les consommations alimentaires des participants inclus et ont été regroupés en 21 classes. Une ACP était réalisée sur ces 21 classes pour identifier des profils d'apports en polyphénols. Les facteurs de confusion sélectionnés dans cette analyse étaient l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, la consommation de tabac, la consommation énergétique journalière, la pratique d'une activité physique régulière, l'IMC et la multimorbidité. La consommation d'alcool n'était pas intégrée dans les facteurs de confusion dans cette étude spécifique sur les apports en polyphénols, car ces derniers étaient fortement corrélés à la consommation de vin rouge, qui, dans notre échantillon d'étude bordelais, était le principal alcool consommé.

Les analyses de sensibilité initialement réalisées portaient uniquement sur la définition de la SD utilisant le seuil spécifique au sexe et sur une exploration des profils par sexe. Nous avons réalisé des analyses additionnelles ultérieurement avec les définitions de SD encore non exploitées initialement (score CES-

D $\geq$ 16 seul et score CES-D $\geq$ 20 et/ou traitement antidépresseur), et enfin à partir du score à l'échelle CES-D en continu (à partir d'un modèle de régression curvilinéaire à effets aléatoires).

#### *3.1.4.3. Résultats : Article*

Ces travaux ont abouti à la publication d'un article pour lequel je suis 1<sup>er</sup> auteur dans la revue *Clinical Nutrition* en octobre 2022.



## Original article

# Patterns of polyphenol intake and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults

Jeanne Bardinnet <sup>a, b, \*</sup>, Camille Pouchieu <sup>b</sup>, Hermine Pella <sup>a</sup>, Sophie Lefèvre-Arbogast <sup>a</sup>, Virginie Chuy <sup>a, c</sup>, Cédric Galéra <sup>a, d</sup>, Catherine Helmer <sup>a</sup>, David Gaudout <sup>b</sup>, Cécilia Samieri <sup>a</sup>, Cécile Delcourt <sup>a</sup>, Audrey Cougnard-Grégoire <sup>a</sup>, Catherine Féart <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Activ'Inside, 33750 Beychac-et-Caillau, France

<sup>c</sup> Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, Department of Dentistry and Oral Health, F-33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Centre Hospitalier Perrens, F-33076 Bordeaux, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 14 June 2022

Accepted 10 October 2022

## Keywords:

Polyphenol

Dietary patterns

Depressive symptomatology

Older adults

Cohort

Three-city

## SUMMARY

**Background & aims:** Current evidence suggests that some isolated polyphenols (PP) may exert promising effects for the risk of depression in young adults, however studies among older adults remain limited. The aim of the current study was to examine the prospective association between patterns of PP intake and the risk of depressive symptomatology (DS) in older adults.

**Methods:** The study sample was based on the Three-City (3C) Bordeaux cohort of adults aged 65 years and over and without DS at the time of recruitment. The intakes of PP, summarised into 21 PP classes, were determined using a 24-h recall combined with the Phenol-Explorer database. In addition, the patterns of PP intake were identified by a Principal Component Analysis (PCA). DS was evaluated using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) over a period of 15 years with a reassessment every 2–3 years. The incident DS was reported for CES-D score  $\geq 16$  and/or the use of antidepressant treatment. The association between the patterns of PP intake at baseline and the risk of DS was computed using multivariate random-effect logistic regression models.

**Results:** Among the 1074 participants (mean age 75.7 y, SD 4.8 y), 423 (39.4%) developed a DS during the follow-up. Distinct patterns of PP intake were identified, explaining up to 50% of the variance. The two first patterns, mainly driven by stilbenes and dihydroflavonols and by hydroxycinnamic acid and alkylmethoxyphenols respectively, were not associated with the odds of DS. Furthermore, a higher score on the third pattern, mainly driven by monomeric flavanols and theaflavins, was associated with a significant 27% lower risk of DS over time (Odd Ratio = 0.73, 95% Confidence Interval [0.55; 0.97]).

**Conclusion:** This prospective study suggested that a pattern high in monomeric flavanols and theaflavins intakes, mainly provided by tea, was associated with a reduced risk of DS in older adults. These results provide promising evidence on combined PP intakes that would require further confirmation in other samples.

© 2022 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

## 1. Introduction

According to the World Health Organization (WHO), depression affected 280 million people worldwide in 2019 [1], leading to identify this common disease as the most expensive health condition in 2020 [2]. Depression is mainly characterised by a persistent feeling of sadness, a loss of interest and pleasure, and is associated with numerous secondary symptoms (e.g., fatigue,

appetite and sleep disturbances, suicidal thoughts). Various degrees of severity results in different definition of the disease [3,4], and pejorative life events, such as widowhood, loss of functional capabilities and social isolation, are increasing the risk for depression particularly in older adults. As a consequence, the prevalence of depression in adults over 50 years old ranges from 6% to nearly 17% compared with less than 5% in the general population [5,6]. Available antidepressant treatments exhibit unequal efficacy, one third of adults being unresponsive and even more in older adults, half being resistant to the treatments [7,8]. Furthermore, the frequent side effects of the drugs are often exacerbated by the polypharmacy in older adults [9]. Therefore, it is crucial to develop

\* Corresponding author. Inserm U 1219 - Univ Bordeaux – Bordeaux Population Health 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux France

E-mail address: [jeanne.bardinnet.1@u-bordeaux.fr](mailto:jeanne.bardinnet.1@u-bordeaux.fr) (J. Bardinnet).

**List of abbreviations:**

3C	Three-City
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval
DS	Depressive Symptomatology
HR	Hazard Ratio
MAO	Monoamine Oxidase
MMSE	Mini Mental State Examination
NHS	Nurses Health Study
OR	Odds Ratio
PCA	Principal Component Analysis
PP	Polyphenols
RCT	Randomised Controlled Trials
SD	Standard Deviation
WHO	World Health Organization

relevant preventive approaches to decrease the risk of depressive symptomatology in the older adults. Previous studies in this field have identified several modifiable factors that play a role in the diminution of the risks of depression including physical activity, good social support and a better self-rated health [10], as well as healthy nutritional habits. These healthy habits have their importance over the lifespan and appear equally significant in older adults. For instance, a greater adherence to the Mediterranean diet, a greater consumption of fruits and vegetables and some beverages, such as tea and coffee, have been inversely associated with the risk of depression in several epidemiological studies [11–18]. Interestingly, all these food groups are particularly rich in polyphenols (PP), naturally occurring phytochemical compounds exclusively synthesised by plants and exhibiting antioxidant and anti-inflammatory properties [19–21]. The large family of polyphenols (>8000 species) has been divided into two main categories, flavonoids and non-flavonoids, which are further divided into classes with specific molecular structures [19–21]. Several recent cross sectional studies have illustrated the benefits of higher consumption of distinct PP on the lower prevalence of depression in heterogeneous populations [22–25]. However, to the best of our knowledge, only one prospective observational study has examined the association between PP intakes (limited to flavonoids) and the risk of depression in middle-aged and older women. This study, conducted on the large Nurses Health Study (NHS) and NHS II cohorts, reported that a higher consumption of flavonols, flavones and flavanones was independently and significantly associated with a reduced risk of depression over a 10-year period [26]. On the other hand, in older women, higher intake of total flavonoids, polymeric flavonoids and proanthocyanidins was significantly associated with a reduced risk of depression. In addition, some randomised controlled trials (RCT) have observed beneficial effects of specific PP or PP rich-foods on depression, such as isoflavones, monomeric flavanols, proanthocyanidins, resveratrol, curcumin, or chamomile, soy, green tea, nuts, cocoa ... [27,28]. However, most of these RCTs only evaluated the potential therapeutic properties of PP rather than their preventive effects on depression. Additionally, available observational longitudinal study and clinical trials have been limited by the study of a single PP or PP rich-food, while concomitant exposures to several PP with potential complementary biological properties have not been prospectively explored in

relation to depression. Finally, the particular feature of depression, i.e., its potentially transient nature over time, has not yet been taken into account in studies focusing on this topic.

Therefore, the aim of the present study was to examine the prospective association between patterns of PP intake and the risk of depressive symptomatology (DS) in older adults enrolled in the Three-City (3C) cohort.

## 2. Methods

### 2.1. Population

The 3C cohort is a population-based cohort on 9294 non-institutionalised people aged 65 and over, recruited in 1999 from electoral rolls of three French cities: Bordeaux (n = 2104), Dijon (n = 4931) and Montpellier (n = 2259). Eight follow-up visits, consisting of face-to-face interviews at home for each participant, were performed every 2–3 years until 2018. The study protocol was approved by the Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) of Kremlin-Bicêtre and a free and informed consent was signed by each participant. The entire protocol and methodology of the 3C cohort have been previously detailed elsewhere [29].

### 2.2. Study sample

Participants from the Bordeaux 3C cohort completed a full dietary survey in addition to general questionnaires. Additional inclusion criteria were applied to reach the final study sample: at inclusion for the present study, participants had to have information on PP intake and DS, without presenting DS at entry and 2 years earlier (at 3C recruitment), as verified by the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale (CES-D score  $\geq$  16, detailed later) and by their use of antidepressants; they had to be reviewed at least once with a DS assessment during follow-up and in addition, they had to be free from dementia at baseline.

### 2.3. Polyphenol intake

At the Bordeaux center, a 24-h dietary recall was administered by face-to-face interviews performed by dietitians in the participants' home in 2001–2002, considered as the baseline for the present study. Participants were asked to report all meals and drinks consumed the day before the interview (excluding weekend meals), as well as the quantities eaten, using a portion photograph manual. As previously done [30], daily PP intake was assessed by matching food and beverage intakes with the Phenol-Explorer composition database (version 3.6). Based on more than 1300 scientific publications, Phenol-Explorer is the first comprehensive database on PP content of foods and contains information on more than 500 different PP in over 400 foods [31]. In the current study, 396 different PP compounds were consumed and grouped into 21 main classes: proanthocyanidins, monomeric flavanols, theaflavins, flavanones, flavonols, anthocyanins, flavones, chalcones, isoflavones, dihydrochalcones, dihydroflavonols from flavonoids category, and hydroxybenzoic acid, hydroxycinnamic acid, hydroxyphenylacetic/phenylpropanoic acid, stilbenes, lignans, tyrosols, alkylmethoxyphenols, alkylphenols, hydroxybenzaldehydes and other PP of the non-flavonoid class.

### 2.4. Depressive symptomatology

DS was assessed using the CES-D scale in a face-to-face interview conducted by a neuropsychologist at each follow-up visit. This 20-items scale assessed the frequency of depressive symptoms

during the previous week (from « never » to « always », rated from 0 to 3), leading to a total score ranging from 0 to 60. A validated, widely used international cut-off of 16 or over confirmed a DS [32]. The use of antidepressant treatment corresponding to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification “N06A” was recorded from the inventory of all drugs consumed at each follow-up visit [33]. The CES-D cut-off score and the use of antidepressant treatment were combined to estimate the occurrence of DS (the primary endpoint of the present study) at each follow-up visit.

## 2.5. Other variables

Socio-demographic and lifestyle information collected at baseline included: sex, age, living conditions (living alone, in couple and cohabitation), educational level (no study or elementary, secondary, high school and university), monthly income (<1500€, 1500–2250€, ≥2250€ and refused to answer), tobacco consumption (number of pack-years), body mass index (BMI) (<25, 25–30 and ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), regular physical activity (yes or no, considered through a sport or daily leisure activities as for example walking, gardening or fishing) and total energy intake (in kcal/day). Among health characteristics, the Mini Mental State Examination (MMSE) score was used to assess overall cognitive performances and multimorbidity was considered when participants exhibited two or more of the following: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis, cancer and dementia. These disorders were self-reported, apart from dementia, which was diagnosed clinically by a neuropsychologist.

## 2.6. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with R Software (R version 4.1.1, RStudio environment) and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . The socio-demographic characteristics of the study sample were described according to the quartiles of total daily PP intake. Chi-square tests for qualitative variables and Analysis of Variance for quantitative variables (non-parametric ones for those with asymmetric distribution) were used. Aggregate PP consumption in 21 classes was also described by sex using Student's t-test (or Welch's test in the case of unequal variances).

### 2.6.1. Patterns of dietary polyphenol intake

Principal Component Analysis (PCA) was used to extract dietary PP patterns derived from the 21 PP classes. PCA method is widely used in multidimensional nutritional data to identify dietary patterns [34]. This data-driven technique reduces the dimensionality of the dataset and aggregates correlated variables to derive common components, in this case, dietary PP intakes, by maximising the variability of the study sample. This still results in a loss of information, while approaching the real-life practices of combined consumptions of isolated PP. Both the retention criteria of eigenvalues greater than 1 and the Cattell criteria were used to select the number of principal components (i.e. patterns) [35]. For each selected pattern, the main classes of PP were highlighted for absolute loadings greater than or equal to 50%. A correlation between PP intake from identified principal components and food intakes was performed to determine the main food sources of PP intake patterns in the present study.

### 2.6.2. Association between patterns of polyphenol intake and risk of DS

A multivariate random-effect logistic regression model was used to explore the relationships between the patterns of PP intake

at baseline and the risk of DS over time. The model was adjusted for the relevant potential confounders selected from the scientific literature using a directed acyclic graph: age, sex, living conditions, tobacco consumption, educational level, regular physical activity, daily energy intake, BMI and multimorbidity were included. The random-effect logistic regression model is appropriate for assessing the risk of DS as a binary outcome and for modelling repeated assessments (and possible reversibility) during the follow-up [36]. Time was introduced as a simple effect and two random effects were included: a random intercept, accounting for the heterogeneity between individuals at baseline, and a random slope, accounting for the inter-individual variability over time (detailed in Supporting **Information Method S1**). The model assumptions were tested and statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### 2.6.3. Additional analyses

Firstly, DS was defined by the use of antidepressant treatments and/or alternative CES-D thresholds, i.e. validated sex-specific French cut-offs of the CES-D: score ≥17 for men and ≥23 for women [37]. Secondly, as the PP intake is assumed to differ between men and women, we also extracted dietary PP patterns separately for each sex and performed main analyses stratified on sex.

### 2.6.4. Missing data

To limit exclusions due to missing values, a multiple imputation was performed on the retained confounders with missing data, i.e. tobacco consumption (1.5% of missing data), regular physical activity (15.5%) and BMI (0.9%) using the R package MICE (Multivariate Imputation via Chained Equations) [38]. This method assumes that data are randomly missing and that each variable is associated with an imputation model conditionally to the other variables in the dataset.

## 3. Results

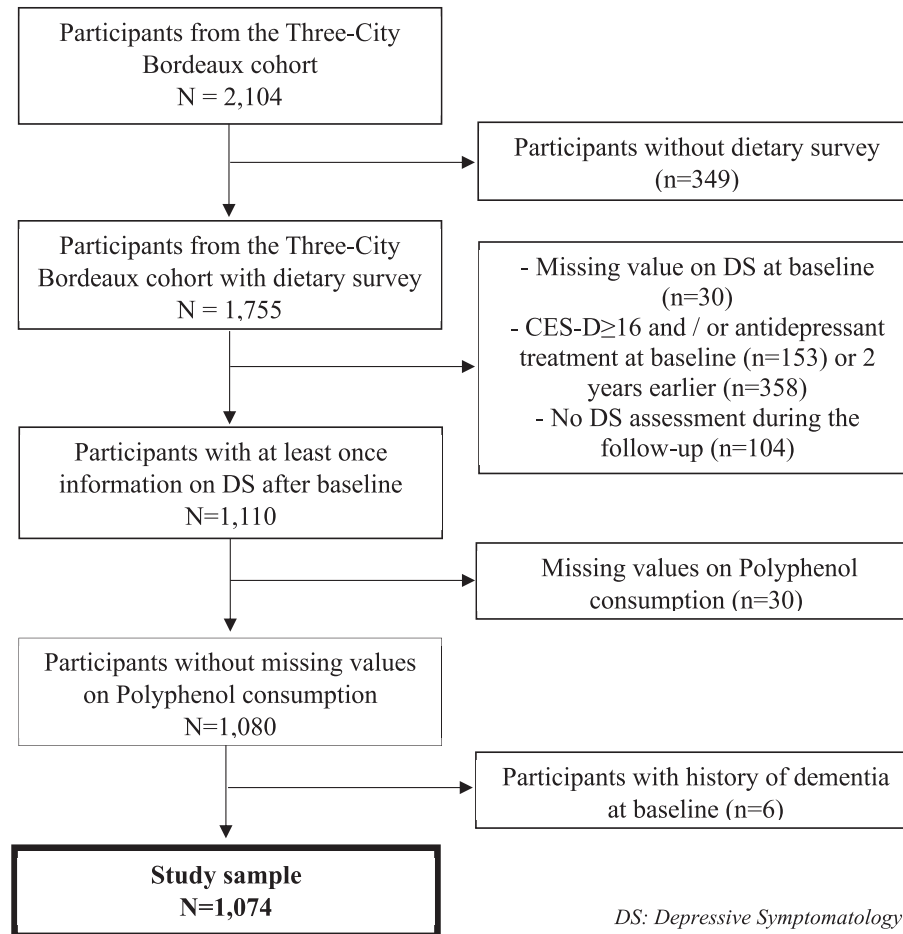
### 3.1. Sample selection

Among the 2104 participants from the 3C Bordeaux sub-cohort, 1755 participated in the dietary survey at baseline and were eligible for the present study. From 1755 participants included at baseline, we excluded participants with DS identified at baseline ( $n = 153$ ), or 2 years earlier (based on CES-D score ≥16 and/or antidepressant treatment) ( $n = 358$ ), missing data on DS at baseline ( $n = 30$ ) or no DS assessment during the follow-up ( $n = 104$ ), missing data on PP intake ( $n = 30$ ) and history of dementia at baseline ( $n = 6$ ), leading to a study sample of 1074 individuals (Fig. 1). The median of follow-up time was 11.5 years (minimum 1.0 year and maximum 16.4 years), during which 551 participants died and 130 dropped-out, resulting in 393 individuals seen at the 15-y wave (36.6% of the participants included at baseline).

### 3.2. Descriptive characteristics

The study sample included 56.8% of women and was 75.7 years old (standard deviation (SD): 4.8) on average. More than half of the sample (58.6%) were living with a partner, 48.5% had attained primary or secondary school education and 37.2% reported a monthly income of less than 1500€ (Table 1). The participants smoked an average of 9.4 pack-years and consumed 9.8 glasses of alcohol per week. In addition, more than a third of the study sample (38.0%) regularly practiced a physical activity, 16.2% of the sample had a BMI higher than 30 kg/m<sup>2</sup> and consumed 1746 kcal/day on average. Regarding health characteristics, the MMSE score was 27.8 on average and 53.8% of participants were affected by





**Fig. 1.** Flow chart for the study of the association between patterns of polyphenol intake and the risk of depressive symptomatology, Three-City Bordeaux cohort, 2001–2017.

multimorbidity. Finally, the CES-D score at baseline was 4.9 on average (Table 1).

Participants consumed about 1092 mg (SD: 560 mg) of total PP per day on average. Considered as quartiles, the daily intake of low PP consumers (first quartile (Q1)) was 483 mg (SD: 157 mg) on average, that of low to moderate PP consumers (second quartile (Q2)) was 856 mg (SD: 102 mg) on average, that of moderate PP consumers (third quartile (Q3)) was 1179 mg (SD: 98.4 mg) on average and that of high PP consumers (fourth quartile (Q4)) was 1850 mg (SD: 446 mg) on average (Table 1). We observed that the highest total PP consumers (Q4) were mainly men, more often lived in couples, had higher level of education, consumed more often tobacco and alcohol, and had higher daily energy intake and higher MMSE scores on average than the lowest PP consumers (Q1). They also had lower CES-D score on average than the lowest consumers (4.3 vs 5.1 respectively). Mean age, monthly incomes, BMI, prevalence of regular physical activity and multimorbidity were similar across quartiles of total PP intakes.

Table 2 described the 21 main classes of dietary PP consumed at baseline by sex. Men had higher consumption of total PP than women (1234 mg SD: 574 mg vs 984 mg SD: 524 mg, respectively). Regardless of sex, the main classes of PP consumed were hydroxycinnamic acid (515 mg/day), followed by proanthocyanidins (288 mg/day) and monomeric flavanols (84 mg/day). The mean daily intake of flavanones, flavones, isoflavones, hydroxybenzoic acid, alkylmethoxyphenols and other PP were not significantly different between men and women. However, men had higher

daily intakes of all other classes of PP, except for theaflavins whose intakes were greater for women (5.4 mg (SD: 9.6 mg) vs 2.4 mg (SD: 5.8 mg) in men).

### 3.3. Patterns of dietary polyphenol intake

In the overall study sample, we selected 3 distinct dietary PP patterns identified by the PCA method (Table 3), explaining 45.3% of the variability of the 21 PP classes consumed. The 3 components (i.e., patterns) were scores ranging from 0 to 8, and a higher score indicating greater adherence to the PP pattern (i.e. a higher intake of the main PP classes for each pattern). The first principal component (explaining 23.7% of the variability) was a pattern characterized by high intakes of stilbenes, dihydroflavonols, hydroxybenzaldehydes, lignans, tyrosols, hydroxyphenylacetic and hydroxyphenylpropanoic acid, proanthocyanidins and anthocyanins, of which main food source was red wine. The second principal component (explaining 13.1% of the variability) was a pattern defined by high intakes of hydroxycinnamic acid, alkylmethoxyphenols and other PP and by a lower intake of theaflavins and monomeric flavanols. The three main PP classes highly consumed in this pattern were derived from high consumptions of coffee whereas the two main PP classes lower consumed in this pattern derived mainly from tea consumption. Then, the third principal component (explaining 8.5% of the variability) was a pattern defined by high intakes of monomeric flavanols and theaflavins, mainly derived from tea consumption.

**Table 1**

Description of sociodemographic, lifestyle and health characteristics of the study sample at baseline according to the total daily polyphenol intake (in quartiles), from the 3C Bordeaux cohort, 2001 (N = 1074).

	Overall (n = 1074)	Low consumers (n = 269) ≤ 688 mg/day	Low to moderate consumers (n = 268) [688 mg; 1,020 mg]	Moderate consumers (n = 268) [1,021 mg; 1,373 mg]	High consumers (n = 269) > 1,373 mg/day	p-value <sup>a</sup>
	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	
Women	610 (56.8)	195 (72.5)	163 (60.8)	136 (50.7)	116 (43.1)	< 0.001
Age (years)	75.7 ± 4.8	75.8 ± 4.8	76.0 ± 4.9	75.5 ± 4.9	75.4 ± 4.6	0.436
Living conditions						0.015
Alone	381 (35.5)	109 (40.5)	101 (37.7)	85 (31.7)	86 (32.0)	
In couple	629 (58.6)	147 (54.6)	142 (53.0)	172 (64.2)	168 (62.5)	
Cohabitation (family or not)	64 (6.0)	13 (4.8)	25 (9.3)	11 (4.1)	15 (5.6)	
Educational level						0.013
No study or elementary without degree	89 (8.3)	36 (13.4)	25 (9.3)	17 (6.3)	11 (4.1)	
Elementary with degree or secondary	521 (48.5)	122 (45.4)	130 (48.5)	133 (49.6)	136 (50.6)	
High school	246 (22.9)	64 (23.8)	63 (23.5)	54 (20.1)	65 (24.2)	
University	218 (20.3)	47 (17.5)	50 (18.7)	64 (23.9)	57 (21.2)	
Monthly income						0.065
<1500 €	399 (37.2)	120 (44.6)	107 (39.9)	83 (31.0)	89 (33.1)	
1500–2250 €	273 (25.4)	62 (23.0)	67 (25.0)	78 (29.1)	66 (24.5)	
≥2250 €	332 (30.9)	70 (26.0)	76 (28.4)	91 (34.0)	95 (35.3)	
No answer	70 (6.5)	17 (6.3)	18 (6.7)	16 (6.0)	19 (7.1)	
Tobacco consumption (number of packs-year) <sup>1</sup>	9.4 ± 17.9	5.3 ± 13.3	8.2 ± 17.7	9.7 ± 17.7	14.4 ± 21.3	< 0.001
Weekly alcohol consumption (number of glasses)	9.8 ± 12.1	4.1 ± 6.6	6.7 ± 8.5	11.0 ± 10.8	17.5 ± 16.1	< 0.001
Regular physical activity <sup>2</sup>	345 (38.0)	86 (37.7)	78 (36.3)	89 (39.0)	92 (38.8)	0.930
No	563 (52.4)	142 (52.8)	137 (51.1)	139 (51.9)	145 (53.9)	
Yes	345 (32.1)	86 (32.0)	78 (29.1)	89 (33.2)	92 (34.2)	
Missing data	166 (15.5)	41 (15.2)	53 (19.8)	40 (14.9)	32 (11.9)	
Daily energy intake (kcal/day)	1746 ± 543	1531 ± 503	1652 ± 474	1811 ± 519	1992 ± 561	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>						0.233
<25	400 (37.6)	96 (36.6)	103 (38.7)	103 (38.6)	98 (36.4)	
[ 25; 30 [	492 (46.2)	112 (42.7)	119 (44.7)	132 (49.4)	129 (48.0)	
≥30	172 (16.2)	54 (20.6)	44 (16.5)	32 (12.0)	42 (15.6)	
MMSE score <sup>4</sup>	27.8 ± 1.9	27.5 ± 2.1	27.5 ± 1.9	27.8 ± 1.8	28.1 ± 1.6	0.004
Multimorbidity <sup>b</sup>	578 (53.8)	147 (54.6)	159 (59.3)	135 (50.4)	137 (50.9)	0.137
CES-D score	4.9 ± 4.0	5.1 ± 4.0	5.2 ± 3.9	5.0 ± 4.1	4.3 ± 3.7	0.035
Daily polyphenol consumption (mg/day)	1092 ± 560	483 ± 157	856 ± 102	1179 ± 98	1850 ± 446	< 0.001

BMI=Body Mass Index; MMSE = Mini Mental State Examination; CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression.

Missing data for: <sup>1</sup> n = 16, <sup>2</sup> n = 166, <sup>3</sup> n = 10, <sup>4</sup> n = 2.<sup>a</sup> p-value from Chi-square tests for qualitative variables and from Analysis of Variance for quantitative variables.<sup>b</sup> 2 out of the 15 self-reported disorders among: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis, dementia and cancer.

### 3.4. Depressive symptomatology

DS was identified for 423 participants (39.4%) during the follow-up. Of whom, 230 (21.4%) participants had a CES-D score ≥ 16 at least once during follow-up, 110 (10.3%) used antidepressant treatment at least once during follow-up and 83 (7.7%) had both CES-D score ≥ 16 and antidepressant treatment use during follow-up.

### 3.5. Pattern of dietary polyphenol intake associated with risk of DS

The association between the three principal components derived from PP intake and the risk of DS was assessed separately and controlled for sex, living conditions, educational level, tobacco consumption, daily energy consumption, regular physical activity, BMI and multimorbidity. There was no association between higher scores on the principal components 1 or 2 and the risk of DS over time (Odd Ratio (OR) = 1.00, 95% Confidence Interval (CI) [0.82; 1.22], p = 0.990 and OR = 0.98, 95% CI [0.79; 1.21], p = 0.838 for each additional point of the 1st and 2nd components respectively) (Table 4). However, higher scores on the 3rd component (i.e., mainly higher monomeric flavanols and theaflavins intakes) were significantly associated with a lower risk of DS over time. Indeed, for a one point increase in the pattern score, a 27% lower risk of DS was observed (OR = 0.73, 95% CI [0.55; 0.97], p = 0.027) (Table 4).

### 3.6. Additional analyses

Using an alternative definition of DS, based on the gender-specific CES-D cut-offs (i.e., CES-D score ≥ 17 for men and a CES-D score ≥ 23 for women) and/or use of antidepressant treatments, 338 (31.5%) participants were identified as having DS over time. As in the main analysis, higher scores on principal components 1 or 2 were not significantly associated with the reduced risk of DS (Table 5). However, for each additional point of the 3rd pattern score, the risk of DS was significantly lower by 41% over time, after adjustment on all potential confounders (OR = 0.59, 95% CI [0.39; 0.88], p = 0.010) (Table 5).

When PCAs were conducted separately for men and women, the principal components 1 and 2 were similar to those observed in the whole study sample, whereas the 3rd principal component was different than that derived from the entire study sample. For men, the 3rd principal component was a pattern characterized by low intakes of hydroxyphenylacetic and hydroxyphenylpropanoic acid and tyrosols, i.e., PP classes mainly derived from red wine whereas for women, the 3rd pattern was characterised by high intakes of monomeric flavanols, theaflavins and flavonols, mainly derived from tea and red wine consumptions (Supporting Information Table S1 & Table S2). As in the main analysis of the entire study sample, higher scores on principal components 1 or 2 were not

**Table 2**

Description of daily consumption of polyphenol classes (mg/day) at baseline on the whole study sample and according to the sex, from the 3C Bordeaux cohort, 2001 (N = 1074).

Polyphenol classes	Overall (1,074)	Men (n = 464)	Women (n = 610)	p-value <sup>a</sup>
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
<b>Flavonoids</b>				
Proanthocyanidins	287.9 ± 241.6	360.6 ± 249.2	232.6 ± 220.2	< 0.001*
Monomeric Flavanols	83.7 ± 102.7	74.6 ± 75.5	90.7 ± 118.9	0.007*
Theaflavins	4.1 ± 8.3	2.4 ± 5.8	5.4 ± 9.6	< 0.001*
Flavanones	22.6 ± 39.6	23.9 ± 41.1	21.5 ± 38.4	0.335
Flavonols	36.2 ± 45.9	41.4 ± 47.8	32.2 ± 44.1	0.001
Anthocyanins	57.2 ± 88.9	77.5 ± 101.6	41.7 ± 74.3	< 0.001*
Flavones	11.5 ± 32.6	13.0 ± 39.7	10.4 ± 26.0	0.218*
Chalcones	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.001*
Isoflavones	0.9 ± 10.2	0.4 ± 5.5	1.3 ± 12.6	0.085*
Dihydrochalcones	2.7 ± 4.4	3.1 ± 4.7	2.4 ± 4.1	0.011*
Dihydroflavonols	7.5 ± 9.1	12.2 ± 10.9	3.9 ± 5.1	< 0.001*
<b>Phenolic Acid</b>				
Hydroxybenzoic Acid	36.9 ± 120.7	36.9 ± 98.5	36.8 ± 135.3	0.990*
Hydroxycinnamic Acid	514.8 ± 381.8	553.0 ± 369.6	485.7 ± 388.6	0.004
Hydroxyphenylacetic/phenylpropanoic Acid	0.3 ± 0.7	0.5 ± 1.0	0.2 ± 0.4	< 0.001*
<b>Stilbenes</b>	4.8 ± 5.8	7.8 ± 6.9	2.5 ± 3.3	< 0.001*
Lignans	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.3 ± 0.2	< 0.001*
Tyrosols	7.4 ± 11.3	11.2 ± 14.1	4.5 ± 7.3	< 0.001*
Alkylmethoxyphenols	2.5 ± 2.4	2.7 ± 2.3	2.4 ± 2.6	0.079*
Alkylphenols	6.3 ± 12.1	7.4 ± 14.5	5.4 ± 9.8	0.010*
Hydroxy Benzaldehydes	1.0 ± 1.2	1.7 ± 1.4	0.6 ± 0.7	< 0.001
Other polyphenols	3.5 ± 3.0	3.6 ± 3.0	3.4 ± 3.0	0.169*
<b>Total Polyphenols</b>	<b>1092.2 ± 560.1</b>	<b>1234.5 ± 574.0</b>	<b>983.9 ± 524.4</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

<sup>a</sup> p-value from Student t-test for equal variances and \*Welch test for unequal variances.

**Table 3**

Three main patterns with loadings derived from Principal Component Analysis, from the 3C Bordeaux Cohort, 2001 (N = 1074).

Polyphenol pattern 1 Total Variance: 23.72%		Polyphenol pattern 2 Total Variance: 13.09%		Polyphenol pattern 3 Total Variance: 8.48%	
Polyphenol class	Loading (%)	Polyphenol class	Loading (%)	Polyphenol class	Loading (%)
Stilbenes	0.94	Hydroxycinnamic Acid	0.77	Monomeric Flavanols	0.60
Hydroxy-benzaldehydes	0.94	Alkylmethoxy-phenols	0.68	Theaflavins	0.59
Dihydroflavonols	0.94	Other polyphenols	0.66	Other polyphenols	0.45
Lignans	0.76	Flavanones	0.21	Alkylmethoxy-phenols	0.45
Tyrosols	0.75	Flavones	0.15	Hydroxycinnamic Acid	0.43
Hydroxy-phenylacetic/phenylpropanoic Acid	0.59	Proanthocyanidins	-0.06	Flavonols	0.33
Proanthocyanidins	0.58	Anthocyanins	-0.07	Dihydrochalcones	0.27
Anthocyanins	0.51	Isoflavones	-0.11	Flavones	0.19
Flavonols	0.31	Flavonols	-0.16	Hydroxybenzoic Acid	0.17
Hydroxycinnamic Acid	0.20	Lignans	-0.19	Proanthocyanidins	0.16
Monomeric Flavanols	0.17	Hydroxybenzoic Acid	-0.23	Flavanones	0.15
Other Polyphenols	0.16	Theaflavins	-0.73	Lignans	0.11
Hydroxybenzoic Acid	0.15	Monomeric Flavanols	-0.73	Hydroxy-benzaldehydes	-0.08
Chalcones	0.12			Dihydroflavonols	-0.11
Alkylmethoxy-phenols	0.12			Stilbenes	-0.11
Dihydrochalcones	0.10			Tyrosol	-0.25
Isoflavones	-0.07			Hydroxy-phenylacetic/phenylpropanoic Acid	-0.26

**Table 4**

Association between the three patterns of polyphenol intake at baseline and the risk of depressive symptomatology over time (i.e. CES-D score ≥ 16 and/or antidepressant treatment), from the 3C Bordeaux cohort, 2001–2017 (N = 1074).

	OR [95% CI] <sup>a</sup>	p-value <sup>b</sup>
Pattern 1 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	1.00 [0.82; 1.22]	0.990
Pattern 2 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	0.98 [0.79; 1.21]	0.838
Pattern 3 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	<b>0.73 [0.55; 0.97]</b>	<b>0.027</b>

<sup>a</sup> Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age (included in the model time), sex, living condition, educational level, tobacco consumption, daily energy intake, regular physical activity, BMI and multimorbidity.

<sup>b</sup> P-value of the log-likelihood ratio test.

<sup>c</sup> Principal components from PCA on 21 polyphenols classes.

**Table 5**

Association between the three patterns of polyphenol intake at baseline and the risk of depressive symptomatology over time defined as CES-D ≥ 17 for men and ≥ 23 for women and/or antidepressant treatment, from the 3C Bordeaux cohort, 2001–2017 (N = 1074).

	OR [95% CI] <sup>a</sup>	p-value <sup>b</sup>
Pattern 1 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	0.97 [0.74; 1.27]	0.841
Pattern 2 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	0.94 [0.69; 1.28]	0.701
Pattern 3 score (for 1 point rise) <sup>c</sup>	<b>0.59 [0.39; 0.88]</b>	<b>0.010</b>

<sup>a</sup> Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age (included in the model time), sex, living condition, educational level, tobacco consumption, daily energy intake, regular physical activity, BMI and multimorbidity.

<sup>b</sup> P-value of the log-likelihood ratio test.

<sup>c</sup> Principal components from PCA on 21 polyphenols classes.

significantly associated with a reduced risk of DS for either sex. Additionally, higher scores on principal component 3 were not associated with the risk of DS in men. However, in women, higher scores on the 3rd component were significantly associated with lower risk of DS over time (Supporting Information Table S3).

#### 4. Discussion

In the present study, we identified three patterns of PP intake at baseline in older adults, one of which, mainly characterised by high intake of monomeric flavanols and theaflavins, provided mainly by tea, was associated with a significant reduced risk of DS over 15-years of follow-up. Each additional point on this pattern score was significantly associated with a 27% reduction in the risk of DS, independent of the main confounding factors including sex, BMI, regular physical activity and multimorbidity. Using an alternative definition of DS based on the sex-specific CES-D threshold and/or the use of antidepressant treatment, we observed an even lower risk of DS, up to 41%. To our knowledge, this is the first prospective study reporting an inverse association between a data-driven pattern of PP intake and the risk of DS in older adults, considering repeated assessment of DS over time.

##### 4.1. Comparison to the literature

The relationship between PP intake and DS in older adults had already been explored in several studies, although mainly cross sectional. Of these, 6 out of 20 cross-sectional studies reported an inverse association between tea consumption, or monomeric flavanols and theaflavins compounds and depression [25,27]. It should be noted that only one prospective study in the NHS cohort had explored the association between individual PP intake at baseline, and the risk of DS in older adults. This cohort included about 45,000 US women aged  $\geq 65$  years followed for 10 years and reported that higher consumption of total flavonoids, polymeric flavonoids or proanthocyanidins was separately associated with a significant decreased risk of DS (quintile 5 vs quintile 1: Hazard Ratio (HR) = 0.89, 95% CI [0.82; 0.96], p-trend = 0.003; HR = 0.88, 95% CI [0.82; 0.96], p-trend < 0.001 and HR = 0.83, 95% CI [0.77; 0.90], p-trend < 0.001 respectively) [26]. Using a semi-quantitative food frequency questionnaire matched to the United States Department of Agriculture (USDA) database, flavonoid intake and PP class intakes were assessed individually in the NHS cohort, in contrast to the present study in which we examined several PP classes, consumed concomitantly in the diet. Moreover, in the NHS cohort, the risk of DS was defined as the first occurrence of self-reported clinical depression (i.e., clinical diagnostic and/or regular use of antidepressants) over time, using a statistical approach that did not account for the potential change of depression over time available with repeated measures. Notably, no association was found among middle-aged women in the NHS II cohort, as in the combined NHS and NHS II cohorts.

Despite the paucity of epidemiological studies, two RCTs have already examined the effects of increased flavanol intake on depression [39,40]. Patients with depressive symptoms were supplemented with flavanols-rich foods, including monomeric flavanols, theaflavins and proanthocyanidins: a grape seed extract in postmenopausal women ( $n = 91$ ) in an 8-week trial and a cocoa extract in obese adults ( $n = 45$ ) in a 4-week trial. No significant effect on existing depression was demonstrated in these two RCTs which could be partly explained by the small sample sizes and short duration of supplementation. In addition, these RCTs focused on the therapeutic effect of certain PP on depressive symptoms in

patients suffering from postmenopausal symptoms or obesity. A single RCT explored the preventive effect of green tea on depression in 46 healthy adults (mean age:  $25.7 \pm 4.7$  years) [41]. Depressive symptoms were assessed using two different scales at baseline and at the end of the study, and the treatment groups were comparable in terms of sex, age, education and depressive symptom scores at baseline. The results revealed that supplementation with green tea composed from approximately 80% of monomeric flavanols (estimated by High Performance Liquid Chromatography) over a period of 5 weeks, significantly decreased depressive symptom scores, whereas no difference was observed in the control group. Thus, the results of this trial conducted in healthy adults are consistent with the present findings.

##### 4.2. Considerations

In the additional sex-stratified analysis, we observed a significant association between the third pattern of PP intake and the risk of DS only in women. This pattern was characterized by high intakes of monomeric flavanols, theaflavins and flavonols, mainly from tea and red wines consumption. Overall, the results of the present analysis support the potential benefits of monomeric flavanols and theaflavins on the risk of depression, and may explain observed differences between men and women both in their dietary behaviours, i.e., tea intake, and in the expression of depressive symptoms, i.e., the threshold of the CES-D score in relation to sex.

The mechanistic data also support the role of the PP pattern as a possible protector in DS processes. Firstly, monomeric flavanols and theaflavins have been associated with a reduced risk of depressive behaviour in animal models [42–44]. Secondly, several studies have suggested a beneficial role of flavanols in two processes targeted by antidepressant treatments, namely monoamine oxidase (MAO) inhibition and the induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [4,45–49]. Moreover, monomeric flavanols and theaflavins have strong antioxidant and anti-inflammatory properties, whereas oxidative stress and inflammatory processes are known to be biological mechanisms involved in depression [20]. Furthermore, some monomeric flavanols have been detected in the brains of mice after a period of supplementation in flavanols rich-food extract (grape and blueberry) [50]: a potential neuroprotective effect could also be considered through a decrease of neuro-inflammatory processes. In addition, the activities of dietary PP on mood are highly dependent of their bioavailability and absorption, which are themselves affected by the gut microbiota via the gut–brain axis [51,52]. However, further investigations are needed to better understand this potential interaction. Finally, another possible interpretation is that the high intake of PP characterizing the 3rd pattern in the present study sample might reflect a pattern of healthier behaviors and thus represents an indicator of other protective lifestyle factors (e.g., healthier eating habits, appropriate physical activity) that reduces the risk of developing DS in old age.

##### 4.3. Limitations and strengths

The present study has some limitations to highlight. Only one 24-h recall was performed at baseline, leading to a less accurate estimate of PP intakes for a specific individual, whereas this estimate could be considered relevant for the whole group of participants [53]. Moreover, PP intakes were assessed only once, and the present results assume that dietary intakes did not change during the follow-up. It has already been reported that dietary intakes of the participants in the 3C Bordeaux study were mostly constant over time [54]. In addition, depression was not diagnosed clinically

but depressive symptoms were assessed by neuropsychologists using the CES-D scale, a validated scale widely used in epidemiological studies [32]. Moreover, we also used antidepressant treatment to define DS, thus limiting misclassification bias, and an alternative threshold of CES-D score was considered in further analyses. However, these treatments may also be prescribed in other clinical conditions than depression, which could have led to an overestimation of the proportion of participants with DS in the present study [55]. Secondly, the potential selected confounders were not updated during the follow-up while many changes can have a significant impact on all aspects of daily life, especially in older adults (i.e., widowhood and chronic diseases). Finally, the 3rd pattern of PP identified could reflect a general healthy behavior. As suggested by the description of the study sample, the highest consumers of total PP intake have on average better brain health and higher education, which may induce a potential reverse causality bias. However, we were able to reduce it by excluding DS cases at baseline and 2 years earlier. The strengths of our study are the large sample size, the long follow-up time and the control of major confounders, although residual bias may remain in this observational study. PP intake was estimated using the Phenol-Explorer database, the most recent comprehensive database which includes a large number of PP and their main food sources (although not all foods are included in the database). We also implemented a PCA that allowed us to assess the combination of PP intakes through patterns. Finally, the random effect logistic regression method allowed us to consider the potential change of DS over time, especially in a repeated measures cohort.

## 5. Conclusion

In this large prospective cohort of older adults, we observed that a pattern of PP intake characterised by higher intake of monomeric flavanols and theaflavins, mainly provided by tea, was associated with a 27% reduced risk of DS over a 15-year of follow-up period. These results call for further observational studies on this relationship in older adults and using a dietary pattern approach to confirm such association. Further explorations are also needed to better understand the biological mechanisms between the currently identified PP and the physiopathological process of depression.

## Funding statement

This research was supported by Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Bordeaux Population Health (BPH) and Activ'Inside. The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques," Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and LongVie 2007, the "Fondation Plan Alzheimer" (FCS 2009–2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd. Jeanne Bardinet is supported by the grant "SilverBrainFood" within the framework of the "Future Investment Program" (Programme d'Investissements d'Avenir PIA3), "Competitiveness cluster structuring projects" (Projets structurants des pôles de compétitivité, PSPC) operated by BPI France.

## Author Contributions

JB, CP and CF designed research; JB, HP and SL conducted research; CH, CS and CD provided essential materials; JB analyzed data or performed statistical analysis; JB, CP and CF wrote paper; JB had primary responsibility for final content; and all authors have read and approved the final manuscript.

## Data Sharing

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request: <http://www.three-city-study.com/ancillary-studies.php>.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest. Activ'Inside no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

## Acknowledgements

The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques," Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and LongVie 2007, the "Fondation Plan Alzheimer" (FCS 2009–2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Jeanne Bardinet is supported by the grant "SilverBrainFood" within the framework of the "Future Investment Program" (Programme d'Investissements d'Avenir PIA3), "Competitiveness cluster structuring projects" (Projets structurants des pôles de compétitivité, PSPC) operated by BPI France.

We thank David Vauzour and Leonie Lang for proofreading this manuscript.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.006>.

## References

- [1] GBD results tool | GHDx [Internet]. [cited 2022 Feb 7]. Available from, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>.
- [2] Global mental health: five key insights which emerge from the data [Internet]. Our World in Data. [cited 2021 Jul 8]. Available from, <https://ourworldindata.org/global-mental-health>.
- [3] Depression is complicated – this is how our understanding of the condition has evolved over time [Internet]. Our World in Data. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://ourworldindata.org/what-is-depression>.
- [4] Halverson Jerry L, Bhalla Ravinder N, Moraille-Bhalla Pascale, Andrew Louise B, Leonard Rachel C. Depression: practice essentials, background. Pathophysiology 2021 Nov 29 [cited 2022 Feb 21]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#a3>.
- [5] Prevalence of depression by age [Internet]. Our World in Data. [cited 2021 Mar 30]. Available from, <https://ourworldindata.org/grapher/prevalence-of-depression-by-age>.

- [6] Helmer C, Montagnier D, Pérès K. [Descriptive epidemiology and risk factors of depression in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004 Sep;2(Suppl 1): S7–12.
- [7] Pérez-Wehbe AI, Perestelo-Pérez L, Bethencourt-Pérez JM, Cuéllar-Pompa L, Peñate-Castro W. Treatment-resistant depression: a systematic review of systematic reviews. *Int J Clin Health Psychol* 2014 May 1;14(2):145–53.
- [8] Buchalter ELF, Oughli HA, Lenze EJ, Dixon D, Miller JP, Blumberger DM, et al. Predicting remission in late-life major depression: a clinical algorithm based upon past treatment history. *J Clin Psychiatr* 2019 Dec 10;80(6): 18m12483.
- [9] Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, et al. Polypharmacy management in the older adults: a scoping review of available interventions. *Front Pharmacol* 2021;12: 734045.
- [10] Worrall C, Jongenelis M, Pettigrew S. Modifiable protective and risk factors for depressive symptoms among older community-dwelling adults: a systematic review. *J Affect Disord* 2020 Jul 1;272:305–17.
- [11] Hershey MS, Sanchez-Villegas A, Sotos-Prieto M, Fernández-Montero A, Pano O, Lahortiga F, et al. The mediterranean lifestyle and the risk of depression in middle-aged adults. *J Nutr* 2022 Jan 11;152(1):227–34.
- [12] Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;74(4):580–91.
- [13] Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatr* 2019;24(7): 965–86.
- [14] Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: a meta-analysis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2016 Mar;32(3):296–302.
- [15] Rothenberg DO, Zhang L. Mechanisms underlying the anti-depressive effects of regular tea consumption. *Nutrients* 2019 Jun;11(6):1361.
- [16] Grosso G, Micek A, Castellano S, Pajak A, Galvano F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol Nutr Food Res* 2016 Jan;60(1):223–34.
- [17] Kimura Y, Suga H, Kobayashi S, Sasaki S. Three-generation study of women on diets and health study group. Intake of coffee associated with decreased depressive symptoms among elderly Japanese women: a multi-center cross-sectional study. *J Epidemiol* 2020 Aug 5;30(8):338–44.
- [18] Kim J, Kim J. Green tea, coffee, and caffeine consumption are inversely associated with self-report lifetime depression in the Korean population. *Nutrients* 2018 Sep 1;10(9):E1201.
- [19] Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, et al. Polyphenols: a concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother Res* 2019;33(9):2221–43.
- [20] Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges C, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants Redox Signal* 2013 May 10;18(14):1818–92.
- [21] Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. Chapter 19 - nootropics, functional foods, and dietary patterns for prevention of cognitive decline. *Nutr Funct Foods Health Aging* 2017;19:211–32. Academic Press.
- [22] Godos J, Castellano S, Ray S, Grosso G, Galvano F. Dietary polyphenol intake and depression: results from the mediterranean healthy eating, lifestyle and aging (MEAL) study. *Mol Basel Switz* 2018 Apr 24;23(5):E999.
- [23] Rosli H, Shahar S, Din NC, Haron H, Rajab NF. Prevalence of poor mental health and cognitive status among middle-aged adults and its predictors in relation to polyphenols intake. *Malays J Med Sci MJMS* 2019 May;26(3):72–89.
- [24] Cui Y, Huang C, Momma H, Niu K, Nagatomi R. Daily dietary isoflavone intake in relation to lowered risk of depressive symptoms among men. *J Affect Disord* 2020 Jan 15;261:121–5.
- [25] Park SJ, Jaiswal V, Lee HJ. Dietary intake of flavonoids and carotenoids is associated with anti-depressive symptoms: epidemiological study and in silico-mechanism analysis. *Antioxid Basel Switz* 2021 Dec 27;11(1):53.
- [26] Chang SC, Cassidy A, Willett WC, Rimm EB, O'Reilly EJ, Okereke OI. Dietary flavonoid intake and risk of incident depression in midlife and older women. *Am J Clin Nutr* 2016 Sep;104(3):704–14.
- [27] Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Effects of polyphenols in a mediterranean diet on symptoms of depression: a systematic literature review. *Adv Nutr Bethesda Md* 2020 May 1;11(3):602–15.
- [28] Ali S, Corbi G, Maes M, Scapagnini G, Davinelli S. Exploring the impact of flavonoids on symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Antioxidants* 2021 Oct 20;10(11):1644.
- [29] 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuro-epidemiology* 2003 Dec;22(6):316–25.
- [30] Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology* 2018 May 29;90(22):e1979–88.
- [31] Database on polyphenol content in foods - phenol-explorer [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from, <http://phenol-explorer.eu/>.
- [32] Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for depression in the general population with the center for epidemiologic studies depression (CES-D): a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(5):e0155431.
- [33] WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from, [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N06A](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N06A).
- [34] Schwedhelm C, Iqbal K, Knüppel S, Schwinghackl L, Boeing H. Contribution to the understanding of how principal component analysis-derived dietary patterns emerge from habitual data on food consumption. *Am J Clin Nutr* 2018 Feb 1;107(2):227–35.
- [35] Schreiber JB. Issues and recommendations for exploratory factor analysis and principal component analysis. *Res Soc Adm Pharm* 2021 May 1;17(5): 1004–11.
- [36] Stiratelli R, Laird N, Ware JH. Random-effects models for serial observations with binary response. *Biometrics* 1984 Dec;40(4):961–71.
- [37] 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 Psychobiol* 1989;4(3):163–6.
- [38] Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K, Vink G, Schouten R, Robitzsch A, Rockenschaub P, et al. Mice: multivariate imputation by chained Equations [cited 2022 Mar 21]. Available from, <https://CRAN.R-project.org/package=mice>; 2021.
- [39] Ibero-Baraibar I, Perez-Cornago A, Ramirez MJ, Martínez JA, Zulet MA. An increase in plasma homovanillic acid with cocoa extract consumption is associated with the alleviation of depressive symptoms in overweight or obese adults on an energy restricted diet in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2015 Apr 1;146(4):897S–904S.
- [40] Terauchi M, Horiguchi N, Kajiyama A, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Menopause News N* 2014 Sep;21(9):990–6.
- [41] Zhang Q, Yang H, Wang J, Li A, Zhang W, Cui X, et al. Effect of green tea on reward learning in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J* 2013 Jun 18;12:84.
- [42] Ano Y, Ohya R, Kita M, Taniguchi Y, Kondo K. Theaflavins improve memory impairment and depression-like behavior by regulating microglial activation. *Mol Basel Switz* 2019 Jan 28;24(3):E467.
- [43] Rai A, Gill M, Kinra M, Shetty R, Krishnadas N, Rao CM, et al. Catechin ameliorates depressive symptoms in Sprague Dawley rats subjected to chronic unpredictable mild stress by decreasing oxidative stress. *Biomed Rep* 2019 Aug;11(2):79–84.
- [44] Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, et al. Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomol Ther* 2013 Jul 30;21(4):313–22.
- [45] Williams CM, El Mohsen MA, Vauzour D, Rendeiro C, Butler LT, Ellis JA, et al. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Biol Med* 2008 Aug 1;45(3):295–305.
- [46] Herraiz T, Guillén H. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions. *Bio-Med Res Int* 2018 Jan 15;2018:4810394.
- [47] Stringer TP, Guerrieri D, Vivar C, van Praag H. Plant-derived flavanol (-)epicatechin mitigates anxiety in association with elevated hippocampal monoamine and BDNF levels, but does not influence pattern separation in mice. *Transl Psychiatry* 2015 Jan 6;5:e493.
- [48] Jäger AK, Saaby L. Flavonoids and the CNS. *Molecules* 2011 Feb 10;16(2): 1471–85.
- [49] Noworyta K, Cieslik A, Rygula R. Neuromolecular underpinnings of negative cognitive bias in depression. *Cells* 2021 Nov 13;10(11):3157.
- [50] Bensalem J, Dudonné S, Gaudout D, Servant L, Calon F, Desjardins Y, et al. Polyphenol-rich extract from grape and blueberry attenuates cognitive decline and improves neuronal function in aged mice. *J Nutr Sci* 2018 May 21;7:e19.
- [51] Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: a historical overview and future directions. *Brain Res Bull* 2022 May 1;182: 44–56.
- [52] Álvarez SA, Rocha-Guzmán NE, González-Laredo RF, Gallegos-Infante JA, Moreno-Jiménez MR, Bravo-Muñoz M. Ancestral food sources rich in polyphenols, their metabolism, and the potential influence of gut microbiota in the management of depression and anxiety. *J Agric Food Chem* 2022 Feb 2;70(4):944–56.
- [53] Féart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe N, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr* 2007 Nov;98(5):1046–57.
- [54] Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement* 2015;11(9):1023–31.
- [55] Loo H, Olié JP. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. *EMC Psychiatr* 2004 Oct 1;1(4):273–83.

#### *3.1.4.4. Synthèse de l'article*

Dans cette étude, nous avons identifié 3 profils d'apports en polyphénols dans un large échantillon de personnes âgées de 65 ans et plus suivies pendant 15 ans, dont un profil caractérisé par un apport élevé en flavanols monomères et théaflavines, principalement apportés par le thé, qui était significativement associé à un plus faible risque de développer une SD. Ainsi, chaque point supplémentaire sur le score de ce profil était significativement associé à une réduction de 27 % du risque de SD, indépendamment des principaux facteurs de confusion tels que le sexe, l'IMC, l'activité physique régulière et la multimorbidité (RC=0,73, IC à 95 %=[0,55 ;0,97]). En utilisant une définition de la dépression basée sur le seuil CES-D spécifique au sexe et/ou l'utilisation d'un traitement antidépresseur, nous avons observé un risque de SD encore plus faible.

### 3.1.4.5. Résultats supplémentaires

#### Profils d'apports en polyphénols identifiés par Analyse en Composantes Principales

Les représentations graphiques des variables caractéristiques des 3 profils retenus, sont présentées

**Figures 25 et 26** (la dimension 4 n'ayant pas été retenu).

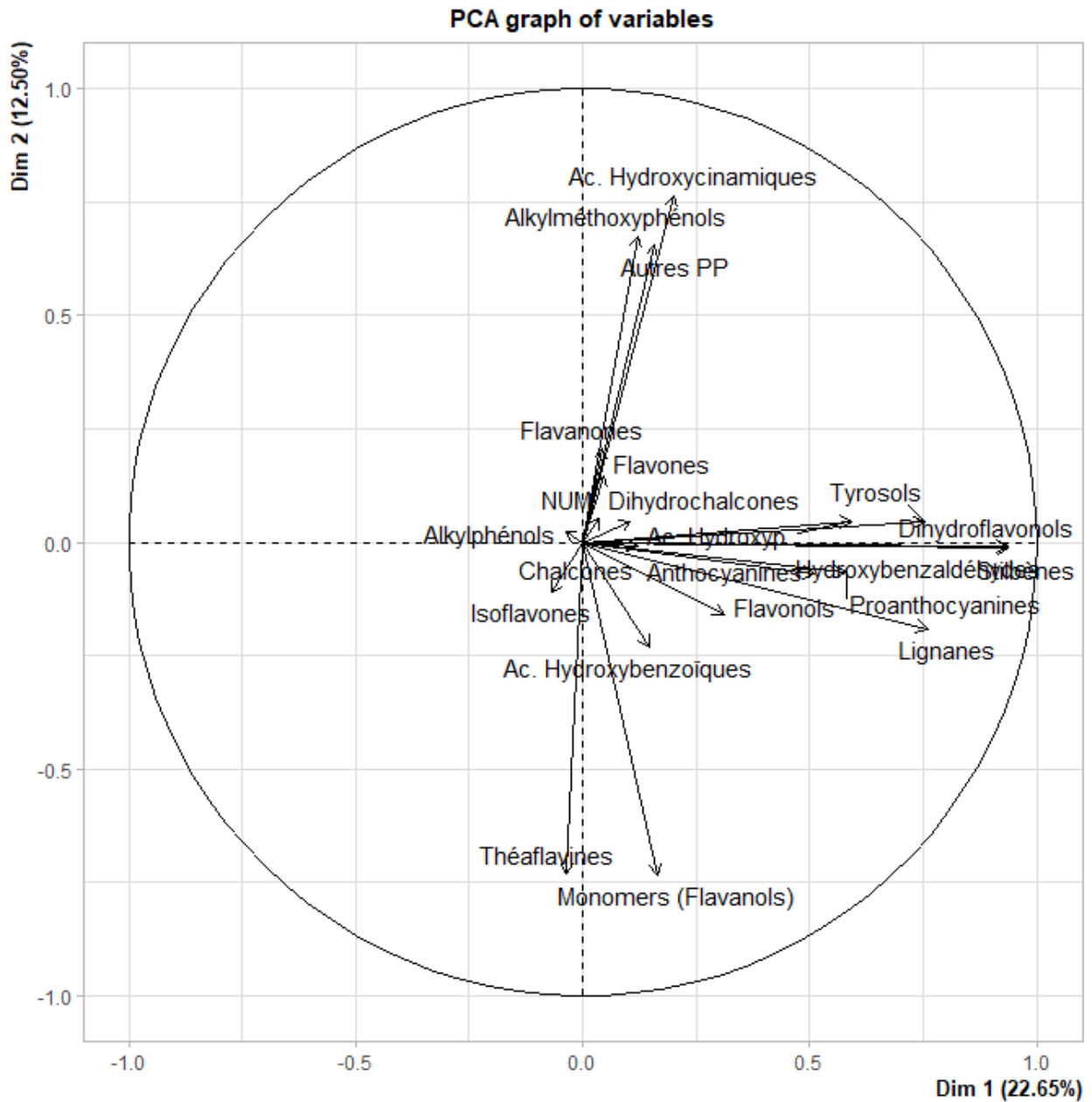


Figure 25 : Représentation graphique des variables des dimensions 1 et 2 de l'Analyse en composantes principales, étude profils d'apport en polyphénols et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1 074)



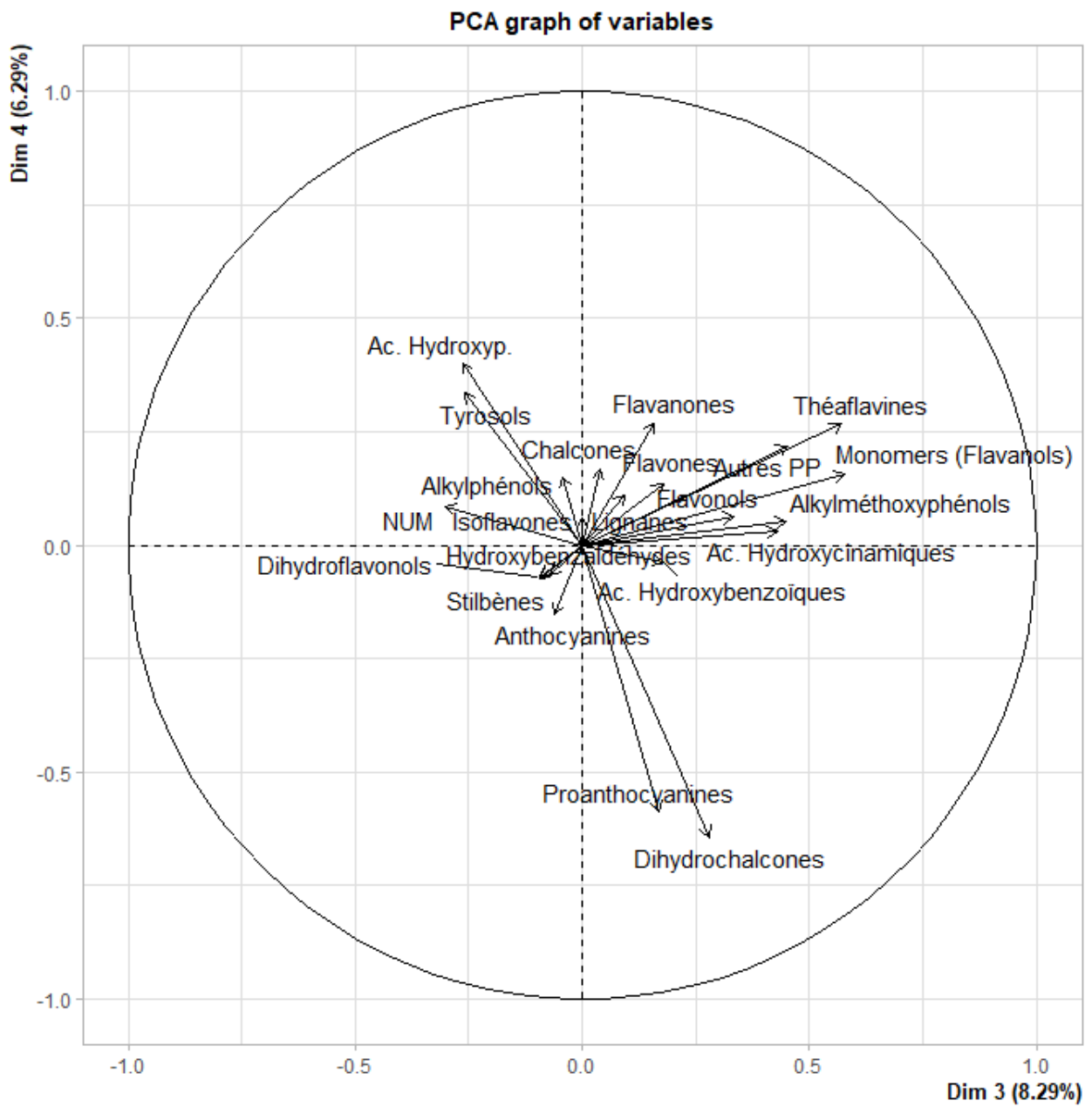


Figure 26 : Représentation graphique des variables des dimensions 3 et 4 de l'Analyse en composantes principales, étude profils d'apport en polyphénols et risque de symptomatologie dépressive, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001 (n=1 074).

### 3.1.4.6. Analyses additionnelles

- SD définie par un score CES-D $\geq$ 16

Lorsque la SD était définie par un score CES-D $\geq$ 16, elle était identifiée chez 313 individus (23,1 %) au moins une fois au cours du suivi. L'étude de l'association entre chacun des 3 profils d'apports en polyphénols et le risque de SD ne révélait aucune association significative (**Tableau 20**).

Tableau 20 : Profils d'apports en polyphénols et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1074).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 313 (29,1 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	1,02 [0,93 ; 1,12]	0,641
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	0,97 [0,88 ; 1,07]	0,555
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	0,89 [0,78 ; 1,02]	0,088

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance  
 \* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation énergétique journalière, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, la multimorbidité et la prise d'un traitement antidépresseur

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

- SD définie par un score CES-D $\geq$ 20 +/- traitement antidépresseur

Lorsque la SD était définie par un score CES-D $\geq$ 20 et/ou par la prise d'un traitement antidépresseur, ils étaient 345 individus (32,1 %) à développer au moins une fois avec une SD au cours du suivi. Dans le même sens que dans l'analyse principale, une association significative était observée pour le profil 3 : un score plus élevé au profil 3 était significativement associé à un risque réduit de développer une SD au cours du temps après ajustement sur les facteurs de confusion (RC=0,78, IC à 95 %=[0,65 ; 0,93] pour une augmentation d'un point du score, p=0,006). Aucune autre association significative n'était mise en évidence avec les profils 1 et 2 (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Profils d'apports en polyphénols et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 20 et/ou traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1074).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 345 (32,1 %)</i>		
Profil 1 (pour une augmentation d'1 point)	0,97 [0,86;1,10]	0,609
Profil 2 (pour une augmentation d'1 point)	0,95 [0,83 ; 1,08]	0,426
Profil 3 (pour une augmentation d'1 point)	<b>0,78 [0,65 ; 0,93]</b>	<b>0,006</b>

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance  
 \* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation énergétique journalière, la saison de la prise de sang, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

- Score CES-D : Modèle curvilinéaire à effets aléatoires

Aucune association n'était observée entre les différents profils et le risque de symptômes dépressifs (**Tableau 22**).

Tableau 22 : Association entre profils d'apports en polyphénols et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2017 (n=1074).

	$\beta^*$	ES	p-valeur**
Profil 1 (pour une augmentation de +1 point)	-0,015	0,016	0,338
Profil 2 (pour une augmentation de +1 point)	-0,004	0,017	0,797
Profil 3 (pour une augmentation de +1 point)	-0,011	0,022	0,607

CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; ES=Erreur Standard

\* Modèle mixte curvilinéaire avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'éducation, la consommation de tabac, l'apport énergétique quotidien, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, la multimorbidité et l'utilisation d'antidépresseurs.

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

Les représentations graphiques des scores CES-D prédits pour un individu moyen ont également été tracées en fonction des scores aux 3 profils d'apports en polyphénols et sont présentées **Figure 27**. Tous les facteurs de confusion étaient fixés pour représenter une prédiction pour un individu moyen : une femme, vivant en couple, avec un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire, n'ayant jamais fumé, consommant 1500 Kcal quotidiennement, ne pratiquant pas d'activité physique, avec un IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup>, présentant une multimorbidité et ne prenant pas de traitement antidépresseur au début de l'étude.

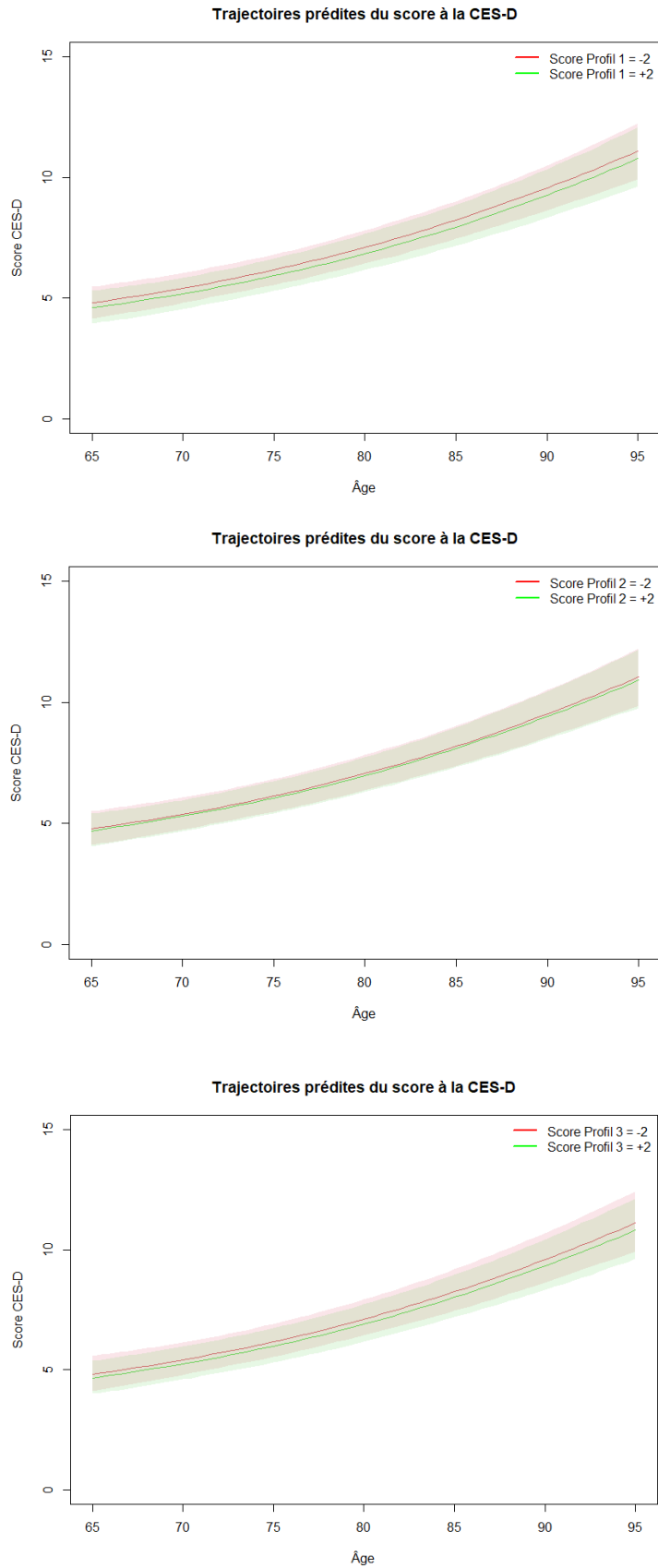


Figure 27 : Trajectoire du score à la CES-D selon le score des 3 profils d'apports en polyphénols, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen\*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2018 (n=1074).

\*Le profil d'un individu moyen de la cohorte correspond à une femme, vivant en couple, ayant un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, n'ayant jamais fumé, ayant un apport énergétique de 1500 Kcal par jour, ne pratiquant pas d'activité physique, ayant un IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup>, présentant une comorbidité et ne prenant pas de traitement antidépresseur au début de l'étude.

- **Consommation de boisson et risque de SD**

Finalement, les 3 profils identifiés étaient caractérisés par des apports en polyphénols dont les principales sources étaient le vin (profil 1), le café (profil 2) et le thé (profil 3). Les consommations de ces boissons étaient très différentes en fonction du sexe, avec des hommes qui consommaient davantage de vin et de café, et des femmes de thé (p-valeurs de tests de Student <0,05). Une exploration de la consommation de ces 3 boissons à travers un modèle de régression logistique à effets aléatoires a été réalisée après stratification sur le sexe. Cependant, la consommation de vin, café et thé n'était pas associée significativement au risque de SD dans notre échantillon d'étude, quel que soit le sexe (**Tableau 23**).

Tableau 23 : Consommation de boissons (vin, café et thé) et risque de symptomatologie dépressive (définie par un score CES-D $\geq$ 16 +/- traitement antidépresseur) en fonction du sexe, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=1 074).

	<b>Moyenne +/- ET</b>	<b>RC [IC à 95%]</b>	<b>p-valeur**</b>
Chez les hommes : cas de SD = 144 (31,0 %)			
Pour une augmentation quotidienne de 2 verres/tasses			
- De vin	3,0 +/- 1,8	1,97 [0,72 ; 5,41]	0,190
- De café	6,3 +/- 5,1	1,02 [0,89 ; 1,18]	0,746
- De thé	1,7 +/- 3,5	1,00 [0,81 ; 1,24]	0,991
Chez les femmes : cas de SD = 279 (45,7 %)			
Pour une augmentation quotidienne de 2 verres/tasses			
- De vin	1,8 +/- 1,3	1,39 [0,64 ; 3,05]	0,406
- De café	5,5 +/- 4,9	0,93 [0,85 ; 1,01]	0,079
- De thé	3,4 +/- 4,9	0,95 [0,86 ; 1,04]	0,239

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; ET : Écart type ; IC : Intervalle de Confiance

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le mode de vie, le niveau d'étude, la consommation de tabac, la consommation énergétique journalière, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

#### *3.1.4.7. Synthèse et discussion*

Parmi 3 profils d'apport en polyphénols identifiés, une plus forte adhérence en un profil caractérisé par des apports élevés en monomères de flavanols et théaflavines, provenant principalement du thé, était associée à un risque réduit de 27 % de développer une SD chez des personnes âgées suivies 15 ans, association qui était confirmée avec différentes définitions de SD. À notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective mettant en évidence une association inverse entre un profil d'apport en polyphénols et le risque de SD chez les personnes âgées en prenant en compte les données répétées de SD au cours du temps.

Par ailleurs, aucune association significative n'était observée entre les deux autres profils et le risque de SD, l'un étant caractérisé par des apports plus élevés de polyphénols du vin rouge, et l'autre par des apports plus élevés de polyphénols provenant du café.

En outre, les nutriments apportés sont ensuite assimilés par l'organisme et peuvent être identifiés dans le plasma sanguin. Une étude des statuts circulants de nutriments est plus proche de ce qui est réellement absorbé par les individus et prendrait aussi en compte la biodisponibilité des nutriments. L'étude de l'association entre des profils nutritionnels plasmatiques et le risque de SD ne nous a pas permis de conclure, mais l'effectif était drastiquement réduit par la présence de données manquantes sur certains nutriments plasmatiques. Parmi ces nutriments, certains ont été mis en évidence pour leurs potentiels effets protecteurs sur le risque de dépression. Cependant, parmi ceux mesurés dans 3C, les caroténoïdes ont été peu étudiés en relation avec la dépression chez des personnes âgées, et les études menées sur la vitamine D n'ont pas apporté de résultats encore concluant dans cette population.

## 3.2. Étude des associations entre concentrations plasmatiques en nutriments et risque de symptomatologie dépressive chez les personnes âgées

### 3.2.1. Concentrations en caroténoïdes plasmatiques

#### 3.2.1.1. Contexte et objectif

Une seule étude longitudinale a montré que des niveaux plasmatiques plus élevés en caroténoïdes totaux étaient associés à un plus faible risque de développer une SD sur 6 ans de suivi (262). Par ailleurs, une étude transversale sur une combinaison de biomarqueurs nutritionnels avait montré une corrélation entre un profil marqué par des caroténoïdes dans les tissus du cerveau et de plus faibles scores de dépression (165). Néanmoins, nous avons montré précédemment qu'un profil plasmatique marqué par des apports élevés en caroténoïdes n'était pas associé à la SD dans un échantillon réduit de la cohorte des 3C. Cependant, les caroténoïdes sont transportés par les lipides qui influent directement leur biodisponibilité. Un approfondissement de l'étude de caroténoïdes spécifiques à travers les concentrations plasmatiques tout en prenant en compte les lipides semblait donc pertinent en relation avec le risque de dépression chez des personnes âgées.

L'objectif de cette étude était d'examiner l'association entre i) les caroténoïdes plasmatiques et ii) les ratios caroténoïdes/lipides et le risque de développer une SD chez des personnes âgées de la cohorte 3C suivies jusqu'à 18 ans.

#### 3.2.1.2. Méthodologie spécifique

Pour répondre à cet objectif, nous nous sommes basés sur les participants de 3C Bordeaux et Montpellier. Les critères d'exclusion similaires aux autres études étaient appliqués : exclusion des individus ayant une donnée manquante sur les caroténoïdes plasmatiques, sur les lipides plasmatiques et sur la SD à l'inclusion, ayant une SD à l'inclusion (score CES-D $\geq$ 16 et/ou traitement antidépresseur) ou n'ayant aucune information disponible au cours du suivi.

Une prise de sang réalisée à l'inclusion permettait de mesurer les 6 principaux caroténoïdes dans le plasma ( $\alpha$ -carotène,  $\beta$ -carotène, lycopène, lutéine, zéaxanthine et  $\beta$ -cryptoxanthine) et deux grandes familles de lipides (triglycérides et cholestérol). Des ratios de caroténoïdes plasmatiques/lipides (triglycérides + cholestérol total) étaient ensuite calculés pour chaque caroténoïde, pour la lutéine et la zéaxanthine combinée (comme exploré au sein d'autres études), pour chacune des deux familles de caroténoïdes (carotène et xanthophylles) et pour les caroténoïdes totaux. Les associations entre i) les caroténoïdes plasmatiques et ii) les ratios de caroténoïdes plasmatiques/lipides et le risque de SD étaient ensuite explorées en utilisant des modèles de régression logistique à effets aléatoires ajustés sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le statut tabagique, la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique régulière, l'IMC, la multimorbidité, le centre investigateur (Bordeaux ou Montpellier), la saison de la prise de sang, et les triglycérides et le cholestérol total. Les lipides étaient retirés des facteurs de confusion dans les modèles utilisant les ratios comme exposition principale pour

éviter un sur-ajustement. Ici aussi, la saison de la prise de sang était prise en compte : les caroténoïdes provenant essentiellement des fruits et légumes, nous avons fait l'hypothèse que les participants consommaient essentiellement des produits frais et de saison (fruits et légumes), et donc que les concentrations en caroténoïdes dépendaient directement de la saison. De plus, la SD est connue pour avoir un effet saisonnier, avec davantage de dépression à partir de l'automne jusqu'au printemps (moins de sorties à l'extérieur, d'ensoleillement, journée raccourcie, moins d'interactions sociales...), une période plus propice à un certain isolement.

#### *3.2.1.3. Résultats : Article*

Ces travaux ont abouti à un article publié dont je suis le 1<sup>er</sup> auteur dans la revue *Journal of Affective Disorders* en juillet 2023.





## Research paper

# Plasma carotenoids and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults

Jeanne Bardin<sup>a,b,\*</sup>, Camille Pouchieu<sup>b</sup>, Virginie Chuy<sup>a,c</sup>, Catherine Helmer<sup>a,d</sup>,  
Stephane Etheve<sup>e</sup>, David Gaudout<sup>b</sup>, Cécilia Samieri<sup>a</sup>, Claudine Berr<sup>f</sup>, Cécile Delcourt<sup>a</sup>,  
Audrey Cougnard-Grégoire<sup>a</sup>, Catherine Féart<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Activ'Inside, 33750 Beychac-et-Caillau, France

<sup>c</sup> Univ. Bordeaux, CHU Bordeaux, Department of Dentistry and Oral Health, F-33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

<sup>e</sup> DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Switzerland

<sup>f</sup> INM, Univ Montpellier, INSERM, F-34091 Montpellier, France



## ARTICLE INFO

## Keywords:

Depressive symptomatology

Plasma carotenoids

Cohort

Older adults

Three-City

## ABSTRACT

**Background:** As part of a healthy diet, higher carotenoid intakes have been associated with a reduced risk of depression, mainly in adults, while prospective studies on plasma carotenoids in older adults are lacking. The aim of this study was to assess the prospective association between plasma carotenoids and the risk of Depressive Symptomatology (DS) in older adults.

**Methods:** The study sample was based on the Three-City cohort of adults aged 65y+ free from DS at enrollment in 1999. Plasma carotenoids were measured at baseline. DS was assessed every 2–3 years over 17 years and defined by a Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale score  $\geq 16$  and/or by antidepressant use. The association between plasma carotenoids or carotenoid/lipids (cholesterol and triglycerides) ratio and the risk for DS was assessed through multiple random-effect logistic regression.

**Results:** The study sample was composed of 1010 participants (mean age 74 y ( $\pm 4.9$ ), 58 % of women) followed-up during a median time of 13.4 years. Plasma zeaxanthin and ratios of zeaxanthin/lipids, lutein+zeaxanthin/lipids and  $\beta$ -carotene/lipids were independently associated with a significant reduced risk of DS over time (Odds ratio (OR) = 0.81, 95 % Confidence Interval (CI) [0.67;0.99], OR = 0.79 [0.67;0.98], OR = 0.79 [0.64;0.94] and OR = 0.80 [0.66;0.97] for +1 standard deviation of each exposure respectively).

**Limitations:** Plasma carotenoids were only available at study baseline.

**Conclusion:** Focusing on circulating carotenoids and considering lipids levels, the present results suggested an association between higher levels of plasma zeaxanthin, combined lutein+zeaxanthin and  $\beta$ -carotene and a decreased risk of DS over time in older adults.

## 1. Introduction

Depression is a common mental disorder that affected >280 millions of people worldwide in 2019 (Feigin et al., 2021). In recent decades, an increased prevalence has been observed and exacerbated by the COVID-19 pandemic (Santomauro et al., 2021). Depression is characterized by a

feeling of sadness often associated with anhedonia and by a set of secondary significant symptoms (including severe fatigue, feeling guilty and unworthy, loss of appetite, sleep disorders and suicidal thoughts) (Malhi and Mann, 2018). Older adults have a higher risk of depression compared with other age groups, somewhat in response to higher age-related risk factors for depression, such as social isolation and loss of

**Abbreviations:** 3C, Three-City; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; BMI, Body Mass Index; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI, Confidence Interval; DS, Depressive Symptomatology; HPLC, High-Performance Liquid Chromatography; IL-6, Interleukin-6; IL-1 $\beta$ , Interleukin-1 $\beta$ ; LLQ, Limit of Quantification; LOD, Limit of Detection; MMSE, Mini Mental State Examination; OR, Odd Ratio; SD, Standard Deviation; TC, Total Cholesterol; TG, Triglycerides; TNF- $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ .

\* Corresponding author at: Inserm U 1219 - Univ Bordeaux – Bordeaux Population Health, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France.

E-mail address: [jeanne.bardinet.1@u-bordeaux.fr](mailto:jeanne.bardinet.1@u-bordeaux.fr) (J. Bardin).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.076>

Received 23 March 2023; Received in revised form 22 June 2023; Accepted 14 July 2023

Available online 17 July 2023

0165-0327/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

autonomy (Maier et al., 2021; Solmi et al., 2022; Vink et al., 2008; Worrall et al., 2020). Antidepressant and psychotherapy are the two main existing therapeutic options for treating the depression. However, antidepressant treatments have side effects and add to the poly-medication of older adults, leading to potential withdrawal of treatments (Dattani et al., 2021). Moreover, in older adults antidepressant seem to be effective in only 1 out of 2 treated patients (Galecki et al., 2022). Therefore, increasing research on preventive strategies is relevant to reduce the risk of depression in this vulnerable population. In this line, physical activity, good social support and a better self-rated health have already been identified as protective factors for depression (Worrall et al., 2020). Additionally, nutrition is a modifiable and lifelong exposure that also appears as a promising approach. Indeed, it has been observed that healthy dietary behaviors, including higher consumption of fruits and vegetables had beneficial effect on depression risk across several studies (Bardin et al., 2022a; Lassale et al., 2019; Liu et al., 2016; Psaltopoulou et al., 2013). Among main healthy nutrients provided by fruits and vegetables, carotenoids are natural pigments synthesized by plants and microorganisms (Kumar et al., 2021; Manochkumar et al., 2021). Less than 20 carotenoids out of >1000 have been identified in human plasma, with  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin and  $\beta$ -cryptoxanthin representing >95 % of the total plasma carotenoids (Kumar et al., 2021; Manochkumar et al., 2021). Higher carotenoid intakes have been associated with lower odds of depression or depressive symptomatology (DS) in several studies (Johnson et al., 2013; Lai et al., 2016; Milaneschi et al., 2012; Nguyen et al., 2017; Oishi et al., 2009; Payne et al., 2012). However, the generalization of such results was limited by the cross-sectional design of most studies, the short follow-up of the few longitudinal studies and the use of dietary assessment of carotenoids, biological assessment being an objective measure closer to their effective bioavailability. To our knowledge, only two prospective studies investigated the association between plasma carotenoids and depression in older adults (Lai et al., 2016; Milaneschi et al., 2012). The first study observed a significant inverse association between plasma lutein and zeaxanthin and depressive symptoms in older men (Lai et al., 2016) and the second study reported that a higher plasma level of total carotenoids was associated with a reduced risk of depressive symptomatology (DS) in older adults (Milaneschi et al., 2012). These studies reported some associations but present methodological limitations, including the sample size, and the short duration.

Therefore, the aim of the present study was to examine the prospective association between plasma carotenoids and carotenoid/lipids ratio (total carotenoids and each of the 6 main carotenoids) and the risk of DS in older men and women enrolled in the Three-City (3C) cohort, followed for up to 17 years.

## 2. Methods

### 2.1. Study sample

The study population was derived from the 3C cohort, a population-based cohort of 9294 not institutionalized French individuals aged 65 years and over in 1999–2001. Community-dwelling participants were recruited from electoral lists of the three following French cities: Bordeaux ( $n = 2104$ ), Dijon ( $n = 4931$ ) and Montpellier ( $n = 2259$ ). Every two to three years, face-to-face interviews were administered at home or in a study center until 2018 (up to 8 visits). Ethics approval was granted by the Advisory Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research of the Centre Hospitalier Universitaire de Kremlin-Bicêtre and a free and informed consent was signed by each participant. The entire protocol and methodology of the 3C cohort have been previously detailed elsewhere (3C Study Group, 2003).

A case-control study nested in the 3C cohort was carried out from the biobank constituted at baseline (95 % of participants accepted to have blood sampling) to investigate the relationship between some biological

markers and 3 diseases including dementia (the design of the nested case-control study is detailed elsewhere (Berr et al., 2016)). In addition, for an ancillary study of 3C, ALIENOR study (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires), additional blood samples were analyzed in Bordeaux (Delcourt et al., 2010). Thus, the present study sample was based on participants from these Bordeaux and Montpellier 3C sub-cohorts as following:

Eligible people were all participants i) with available information on plasma carotenoids, plasma lipids and an assessment of DS at baseline as ascertained by the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale (detailed further) and by their antidepressant use, ii) without prevalent DS at baseline, and iii) reviewed at least once during the follow-up and without missing data on DS incidence.

### 2.2. Plasma carotenoids and lipids

At baseline, fasting blood samples were collected through heparinized vacutainers, centrifuged at 1000g for 15 min and stored ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) until plasma biomarkers determination. The concentration of plasma carotenoids was assessed by high-performance liquid chromatography (HPLC) analytical methods developed at the R&D Analytical Research Center of DSM Nutritional Products Ltd. (Feart et al., 2016). Plasma carotenoids measured (in  $\mu\text{g/L}$  convert into  $\mu\text{mol/L}$ ) were the most common in humans:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene and lycopene (from the carotene group) and lutein, zeaxanthin and  $\beta$ -cryptoxanthin, (from xanthophyll group) (Kumar et al., 2021). Total carotenoids, total carotenes, total xanthophylls and combined lutein and zeaxanthin were also calculated (as previously published (Feart et al., 2016; Merle et al., 2021)). In addition, plasma lipid concentrations (i.e., triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) in  $\text{mmol/L}$ ) were also measured through routine enzymatic methods, centralized and performed by the Biochemistry Laboratory of the University Hospital of Dijon (Berr et al., 2016). TG and TC are the main carotenoid carriers and have a significant role in the absorption and bioavailability of carotenoids (Bohn et al., 2021). Therefore, the carotenoid/lipids ratios (i.e. carotenoid/(TG + TC) ratios) were calculated for each carotenoid and for the total carotenoids, total carotenes, total xanthophylls and for combined lutein and zeaxanthin, and considered as additional relevant exposures.

### 2.3. Depressive Symptomatology

Depressive Symptomatology (DS) was measured with the CES-D scale, administered through interviews conducted by a neuropsychologist at each follow-up visit. This tool consists of 20 items, each assessing the frequency of depressive symptoms during the previous week, from “never” to “always” (rated from 0 to 3), leading to a total score ranging from 0 to 60 (higher score indicating higher level of DS). As did other studies, the validated, widely used international cut-off of 16 and over has been used to define a DS (Bardin et al., 2022a, 2022b; Vilagut et al., 2016). In addition, the use of antidepressant treatment was considered at each visit through the “N06A” code of the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification recorded from the inventory of all prescribed and consumed medication (“WHOCC - ATC/DDD Index”, n.d.). The cut-off CES-D score  $\geq 16$  and/or the use of antidepressant treatment were combined to assess incident DS at each visit during the follow-up.

### 2.4. Other variables

Sociodemographic, lifestyle and health characteristics were collected at baseline, including age, gender, living condition (living alone, in couple or cohabitation), monthly income ( $<1500\text{€}$ ,  $1500\text{--}2250\text{€}$ ,  $\geq 2250\text{€}$  or no answer), educational level (no study or elementary without degree, elementary with degree or secondary, high school or university), body mass index (BMI) ( $<25$ ,  $25\text{--}30$  or  $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ), physical activity (poor, intermediate or optimal level, considered with daily

leisure activities and sport), smoking status (non-smoker, ex-smoker or current smoker), alcohol consumption (in number of weekly glasses), Mini Mental State Examination (MMSE) score and multimorbidity (Boyd and Fortin, 2010). This last variable was defined as  $\geq 5$  medication use and/or  $\geq 2$  health disorders among hypertension, diabetes, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis and thyroid diseases. All these health disorders were self-reported, except for hypertension (defined by a clinical measure or antihypertensive treatment use) and for diabetes (considered as anti-diabetic treatment use or blood glucose  $> 7$  mmol/L).

## 2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R Software (R version 4.1.1) and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Baseline socio-demographic, lifestyle and clinical information of the study sample were described according to the quartiles of total plasma carotenoids using chi-square tests for qualitative variables and analysis of variance for quantitative variables (non-parametric tests for quantitative variables with asymmetric distribution). Then, each plasma carotenoid and plasma carotenoid/lipids ratio was described.

### 2.5.1. Association between plasma carotenoids and risk of DS

The associations between baseline plasma carotenoids and the risk of incident DS over time were estimated using a random effect logistic regression, controlled for the following relevant confounders: age (included as time-scale in the model), sex, living condition, educational level, season of the blood drawing, smoking status, alcohol consumption, physical activity, BMI, TG, TC, multimorbidity and study center. All these confounders were selected based on available literature and using a Directed Acyclic Graph. Random effect logistic regression is adapted to repeated measures of DS over time in the present study, thus considering individual potential change during the follow-up (Stratelli et al., 1984). Indeed, DS could fluctuate over time, the mixed model seemed to be the most appropriate in the study of the DS regarding our aim. Two random effects were introduced into the model, a random intercept assuming the heterogeneity of participants at baseline and a random slope, assuming variability in the response of individual DS over time (Commenges and Jacqmin-Gadda, 2015). The choice of the number of random effects was based on the Akaike criteria and all the assumptions of the model were checked. The function `gamm4` of the R-package `gam` was used to estimate the studied associations.

In a first model, the association was estimated between each plasma carotenoid concentration at baseline (per 1 Standard Deviation (SD) increase) and the risk of DS over time adjusted for all selected confounders. Then, total carotenoids, total carotenes, total xanthophylls and combined lutein+zeaxanthin levels (per 1SD increase) were considered as additional exposures. In an alternative model, the association was examined between each baseline plasma carotenoid/lipids ratio (per 1 SD increase) and the risk of DS over time adjusted for the same confounders, excepted for TG and TC to avoid over adjustment. Again, total carotenoids/lipids, total carotenes/lipids and total xanthophylls/lipids and lutein+zeaxanthin/lipids ratios were examined in relation to the risk of DS over time.

### 2.5.2. Additional analyses

Alternative definitions of DS were explored in additional analyses. Firstly, incident DS was only identified using the CES-D threshold  $\geq 16$  (irrespective of treatment use). Secondly, DS was assessed using an alternative relevant CES-D thresholds, i.e.  $\geq 20$  increasingly used to identify DS, in addition to the antidepressant treatment use (Vilagut et al., 2016).

### 2.5.3. Missing data

Some carotenoids with very low circulating concentrations could not

be quantified ( $n = 163$ ) and have been replaced by the threshold value for quantification (Supplementary Materials Table S1).

Data were missing for  $n = 115$  participants for physical activity,  $n = 1$  for educational level,  $n = 1$  for living conditions,  $n = 9$  for season of blood drawing,  $n = 20$  for alcohol consumption and  $n = 5$  for BMI. Thus, we performed a multiple imputation via chained equation on the missing values of the potential confounders using the `mice` package (Buuren et al., 2021). This method assumes that data are missing at random (it has been checked when comparing participants with and without missing data) and each variable is associated with an imputation model conditionally to the other variables of the dataset.

## 3. Results

### 3.1. Sample selection

Among the 4363 participants from the baseline Bordeaux and Montpellier samples, 3024 individuals had no information about plasma carotenoids, 1 about TG levels and 14 participants about DS at baseline; 309 participants had DS at baseline (i.e. CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressant treatment use); and 5 participants did not have information about incident DS during the follow-up, leading to a final study sample of 1010 individuals (Fig. 1). Among the 1010 included individuals, 355 (35.1 %) participated in the last follow-up visit, while 474 (46.9 %) deceased during the follow-up (median of follow-up 13.4 years (min 1.6 and max 18.7)).

### 3.2. Descriptive characteristics

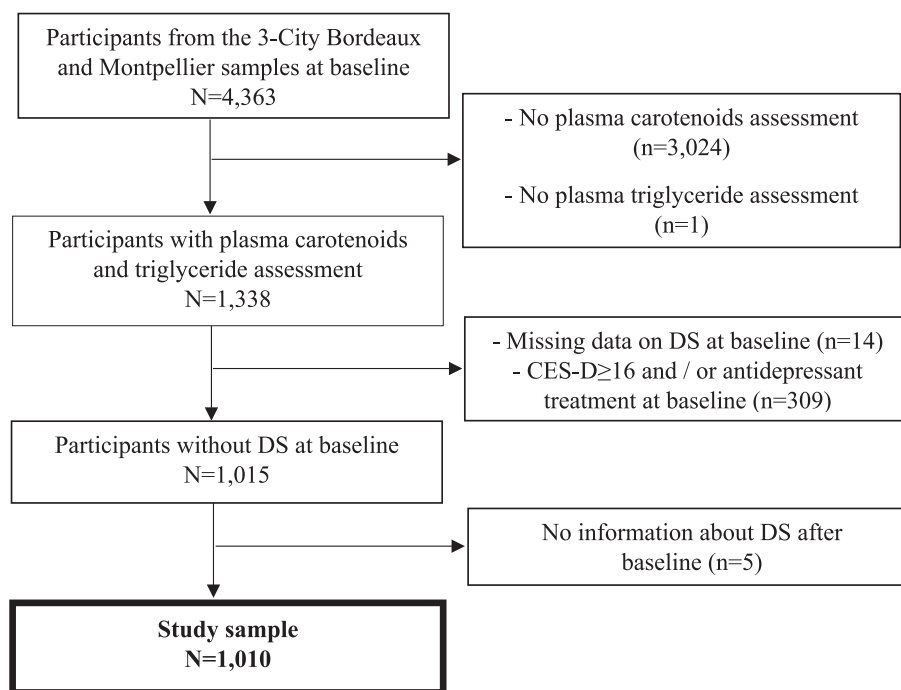
The study sample was composed of 585 women (57.9 %) who were aged 74.0 years ( $\pm 4.9$ ) on average. Sociodemographic, lifestyle and health characteristics have been described according to increasing quartiles of total plasma carotenoids at baseline in Table 1. Eighty-five percent of participants lived in Bordeaux, 61.3 % lived as a couple, 444 participants (44.0 %) had a high level of education (high school or university) and 368 participants (36.4 %) reported a monthly income lower than 1500€ at baseline. Sixty percent of the study sample were non-smokers and the consumption of alcohol was 11 glasses per week on average. Participants had a mean CES-D score of 5.2 ( $\pm 4.3$ ) at baseline. In a few words, participants in the highest quartile of total plasma carotenoids were more represented by women, consumed less tobacco and alcohol and were less often living with overweight or obesity.

### 3.3. Plasma carotenoids and lipids levels

The level of total plasma carotenoids was 1.99  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 1.01$ ) on average in the total study sample (Table 2). Plasma  $\beta$ -carotene was the highest carotenoid with a concentration of 0.71  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0.56$ ) on average and plasma zeaxanthin was the lowest with a concentration of 0.07  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0.04$ ) on average. Regarding plasma carotenoid/lipids ratios, the mean  $\beta$ -carotene/lipids ratio was the highest and the mean zeaxanthin/lipids ratio was the lowest on average in the total study sample.

### 3.4. Depressive Symptomatology over time

In the study sample, 436 participants (43.2 %) were identified with an incident DS over time (i.e. CES-D score  $\geq 16$  and/or antidepressant treatment at least once during the follow-up): 235 participants (23.3 %) had a CES-D score  $\geq 16$ , 97 participants (9.6 %) used an antidepressant treatment and 104 participants (10.3 %) had both a CES-D score  $\geq 16$  and used an antidepressant treatment, at least once during the follow-up.



DS=Depressive Symptomatology ; CES-D=Center for Epidemiologic Studies-Depression

Fig. 1. Flow chart for the study of association between plasma carotenoids and depressive symptomatology, 3-City Bordeaux and Montpellier samples, 1999–2018.

### 3.5. Association between plasma carotenoids and the risk of DS over time

The association between baseline plasma carotenoids and the risk of DS over time revealed that each additional SD increase in plasma zeaxanthin (one SD = 0.04  $\mu\text{mol/L}$ ) was associated with significant reduced odds of DS by 19 % after adjustment on potential confounders (OR = 0.81, 95 % CI [0.67;0.99]) (Table 3). No significant association was observed with the other plasma carotenoids. However, controlling for the same potential confounders excepted TG and TC, the plasma ratios of  $\beta$ -carotene/lipids and zeaxanthin/lipids were independently associated with significant reduced odds of DS over time (OR = 0.79, 95 % CI = [0.64;0.98] and OR = 0.79, 95 % CI = [0.67;0.94], for 1 SD increase respectively). In addition, the ratios of lutein+zeaxanthin/lipids, total xanthophylls/lipids and total carotenoids/lipids were also independently and significantly associated with a reduced risk of DS over time by a magnitude of up to 22 % (Table 3).

### 3.6. Additional analyses

Firstly, using only the CES-D score  $\geq 16$  to define DS, we identified 339 participants (33.6 %) with incident DS over time. With this definition, each additional SD increase in plasma  $\beta$ -cryptoxanthin and total carotenoids were significantly associated with reduced odds of DS of up to 19 % over time after adjustment (Supplementary Materials Table S2). No significant association was observed between the other plasma carotenoids and the risk of DS. Regarding plasma carotenoid/lipids ratios, each additional SD increase in the lipids ratios of plasma lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, total carotenes, total xanthophylls and total carotenoids was associated with reduced odds of DS of up to 24 % over time after adjustment for potential confounders (Supplementary Materials Table S2).

Secondly, using alternative CES-D thresholds (i.e. CES-D score  $\geq 20$ ) and/or the use of antidepressant treatment as an alternative definition of DS, we identified 351 participants (34.8 %) with incident DS over time. No significant association was observed between plasma carotenoids and the risk of DS. Regarding plasma carotenoid/lipids ratios, each

additional SD increase in the lipids ratios of plasma lutein and zeaxanthin was associated with reduced odds of DS of up to 28 % over time after adjustment for potential confounders (Supplementary Materials Table S3).

## 4. Discussion

In this prospective study conducted on French older adults aged  $\geq 65$  years, we observed that higher levels of plasma zeaxanthin, and mainly lipids ratios of plasma total carotenoids, total xanthophylls,  $\beta$ -carotene and zeaxanthin (combined with lutein or not) were significantly associated with a 19 to 22 % reduced odds of DS over >17 years of follow-up. Using alternative definitions to identify the incident DS over time, our results confirmed that higher total carotenoids (as a ratio of lipids or not), total xanthophylls/lipids, zeaxanthin/lipids and lutein/lipids ratios were associated with a decreased odds of DS over time.

Regarding the available literature, potential association between  $\beta$ -carotene or zeaxanthin (combined or not with lutein) and depression have been previously observed (Beydoun et al., 2013; Ge et al., 2020; Li and Li, 2019; Lin and Shen, 2021; Park et al., 2021; Prohan et al., 2014; Zhang et al., 2022a). However, most of these studies were carried out on adults or in subgroups such as men or women. Although older adults are the most affected by depression, epidemiological research has rarely been conducted in this vulnerable subgroup. Our literature review revealed that 6 observational cross-sectional studies examined the association between carotenoids (from diet or in plasma) and depression prevalence in adults aged 55 and over (Johnson et al., 2013; Lai et al., 2016; Milaneschi et al., 2012; Nguyen et al., 2017; Oishi et al., 2009; Payne et al., 2012). To our knowledge, only two longitudinal studies explored the prospective association through plasma carotenoids, which is more accurate than dietary surveys and none of them have investigated the association through carotenoid/lipids ratio. Precisely, in the first prospective study based on 111 Australian adults (55–85 years), men with higher combined plasma lutein and zeaxanthin levels had less occurrence of severe depressive symptoms compared to those with the lowest level (Lai et al., 2016). In the second study based on 858 Italian

**Table 1**

Baseline sociodemographic, lifestyle and health characteristics of the study sample according to quartiles of total plasma carotenoids, from the 3C Bordeaux and Montpellier samples, 1999–2018 (N = 1010).

	Overall (n = 1010)	Q1 - low concentration of total carotenoids (n = 253) ≤1.28 μmol/L	Q2 - low to moderate concentration of total carotenoids (n = 253) ]1.28 μmol/L;1.81 μmol/L]	Q3 - moderate concentration of total carotenoids (n = 251) ]1.81 μmol/L; 2.57 μmol/ L]	Q4 - high concentration of total carotenoids (n = 253) >2.57 μmol/L	p- value <sup>1</sup>
	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	N (%) / Mean ± SD	
Women	585 (57.9)	115 (45.5)	134 (53.0)	153 (61.0)	183 (72.3)	<0.001
Age (years)	74.0 ± 4.9	74.6 ± 5.1	73.9 ± 4.8	73.8 ± 4.9	73.7 ± 4.7	0.105
Bordeaux center	860 (85.1)	211 (83.4)	214 (84.6)	214 (85.3)	221 (87.4)	0.648
Living conditions <sup>a</sup>						0.575
- Alone	341 (33.8)	93 (36.8)	85 (33.6)	82 (32.7)	81 (32.1)	
- In couple	619 (61.3)	151 (59.7)	159 (62.8)	153 (61.0)	156 (61.9)	
- Cohabitation (family or not)	49 (4.9)	9 (3.6)	9 (3.6)	16 (6.4)	15 (6.0)	
Educational level <sup>b</sup>						0.174
- No study or elementary without degree	97 (9.6)	30 (11.9)	28 (11.1)	21 (8.4)	18 (7.1)	
- Elementary with degree or secondary	468 (46.4)	124 (49.0)	116 (45.8)	110 (43.8)	118 (46.8)	
- High school	230 (22.8)	51 (20.2)	65 (25.7)	63 (25.1)	51 (20.2)	
- University	214 (21.2)	48 (19.0)	44 (17.4)	57 (22.7)	65 (25.8)	
Monthly income						0.171
- <1500 €	368 (36.4)	105 (41.5)	95 (37.5)	91 (36.3)	77 (30.4)	
- ≥1500 and <2250 €	272 (26.9)	71 (28.1)	71 (28.1)	62 (24.7)	68 (26.9)	
- ≥2250 €	325 (32.2)	69 (27.3)	79 (31.2)	85 (33.9)	92 (36.4)	
- No answer	45 (4.5)	8 (3.2)	8 (3.2)	13 (5.2)	16 (6.3)	
Smoking status						<0.001
- Non-smoker	608 (60.2)	123 (48.6)	142 (56.1)	156 (62.2)	187 (73.9)	
- Ex-smoker	341 (33.8)	102 (40.3)	94 (37.2)	89 (35.5)	56 (22.1)	
- Current smoker	61 (6.0)	28 (11.1)	17 (6.7)	6 (2.4)	10 (4.0)	
Alcohol consumption (number of glasses/week) <sup>c</sup>	10.9 ± 12.7	13.6 ± 14.4	12.2 ± 14.1	10.5 ± 11.9	7.5 ± 8.9	<0.001
Energy intake (kcal/day) <sup>d</sup>	1744 ± 563	1788 ± 583	1767 ± 566	1735 ± 589	1685 ± 513	0.283
Regular physical activity <sup>e</sup>						0.253
- Poor	297 (33.2)	87 (37.5)	77 (34.4)	72 (33.0)	61 (27.6)	
- Intermediate	308 (34.4)	81 (34.9)	79 (35.3)	71 (32.6)	77 (34.8)	
- Optimal level	290 (32.4)	64 (27.6)	68 (30.4)	75 (34.4)	83 (37.6)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>f</sup>						<0.001
- <25	416 (41.4)	67 (26.7)	90 (35.9)	115 (45.8)	144 (57.1)	
- ≥25 and <30	451 (44.9)	129 (51.4)	128 (51.0)	113 (45.0)	81 (32.1)	
- ≥30	138 (13.7)	55 (21.9)	33 (13.1)	23 (9.2)	27 (10.7)	
MMSE score <sup>g</sup>	27.6 ± 2.0	27.4 ± 2.0	27.5 ± 2.1	27.6 ± 2.0	27.8 ± 1.8	0.104
Multimorbidity <sup>2</sup>	398 (39.4)	99 (39.1)	94 (37.2)	99 (39.4)	106 (41.9)	0.752
CES-D score	5.2 ± 4.3	5.2 ± 4.4	5.0 ± 4.3	5.5 ± 4.3	5.0 ± 4.2	0.600

SD = standard deviation; BMI = body mass index; MMSE = Mini Mental State Examination; CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression.

<sup>a</sup> Missing data for n = 1.

<sup>b</sup> Missing data for n = 1.

<sup>c</sup> Missing data for n = 20.

<sup>d</sup> Missing data for n = 205.

<sup>e</sup> Missing data for n = 115.

<sup>f</sup> Missing data for n = 5.

<sup>g</sup> Missing data for n = 3.

<sup>1</sup> p-value from Chi-square tests for qualitative variables and from Analysis of Variance for quantitative variables.

<sup>2</sup> 2 out of 13 health disorders among hypertension, diabetes, angina, cardiac rhythm disorders, arteritis, cardiac failure, myocardial infarction, hospitalization for stroke, asthma, Parkinson's disease, dyspnea, osteoporosis, thyroid diseases and/or 5 treatments prescribed and over.

older adults (≥65 years), a doubled risk to develop DS over 6 years of follow-up was observed in participants having the lowest plasma total carotenoids levels compared with the highest levels, but no significant association was observed for each individual plasma carotenoid (Milaneschi et al., 2012). Our results are in line with these two prospective studies; however, DS was only assessed two or three times over the 6-year follow-up periods in the latter studies, whereas up to 8 measurement times over 17 follow-up years were analyzed in the present study. In addition, these previous studies focused on smaller sample sizes than the present one, or used more conventional logistic regression models, not taking into account the repeated measures of DS over the follow-up

(potential change from one follow-up to the next). Finally, the association with carotenoid to lipids ratios were not previously estimated, although lipids have a major role in the bioavailability of the plasma carotenoids (Bohn et al., 2021). Indeed, carotenoids are lipophilic compounds: the dietary lipids mediate their transport and cellular uptake contributing to their bioavailability (Abdel-Aal et al., 2013; Demmig-Adams et al., 2020; Murillo et al., 2019; Tudor and Pintea, 2020). These properties could in part explain additional results from the present study when plasma carotenoid/lipids ratios were exploited.

Although there are still few observational epidemiological studies, the relevance of carotenoids to mental health is noted by many of them

**Table 2**

Baseline plasma carotenoids, lipids and plasma carotenoid/lipids ratios, 3C Bordeaux and Montpellier samples, 1999–2018 (N = 1010).

	Overall (n = 1010)
	Mean ± SD
Plasma carotenoid (µmol/L)	
Total carotenoids	1.99 ± 1.01
Total carotenes	1.33 ± 0.82
- α-Carotene	0.18 ± 0.14
- β-Carotene	0.71 ± 0.56
- Lycopene	0.45 ± 0.30
Total xanthophylls	0.66 ± 0.34
- Lutein	0.29 ± 0.15
- Zeaxanthin	0.07 ± 0.04
- Lutein + zeaxanthin	0.36 ± 0.18
- β-Cryptoxanthin	0.30 ± 0.24
Plasma lipid (mmol/L)	
- Triglycerides (TG)	1.2 ± 0.6
- Total cholesterol (TC)	5.8 ± 1.0
Plasma carotenoid/(TG + TC) ratio (µmol/mmol)	
Total carotenoids	0.29 ± 0.15
Total carotenes	0.19 ± 0.12
- α-Carotene	0.03 ± 0.02
- β-Carotene	0.10 ± 0.08
- Lycopene	0.06 ± 0.04
Total xanthophylls	0.10 ± 0.05
- Lutein	0.04 ± 0.02
- Zeaxanthin	0.01 ± 0.01
- Lutein + zeaxanthin	0.05 ± 0.03
- β-Cryptoxanthin	0.04 ± 0.03

SD = standard deviation; TG = triglycerides; TC = total cholesterol.

(Beydoun et al., 2013; Ge et al., 2020; Johnson et al., 2013; Lai et al., 2016; Li and Li, 2019; Lin and Shen, 2021; Milaneschi et al., 2012; Nguyen et al., 2017; Oishi et al., 2009; Park et al., 2021; Payne et al., 2012; Prohan et al., 2014; Zhang et al., 2022a), with a specific focus on lutein and zeaxanthin which have already been explored as nutritional supplements in clinical trials. Interestingly, two small clinical trials investigated the efficacy of lutein and zeaxanthin on mood. A first preventive trial including 59 healthy young adults (aged 18–25 years) evidenced a beneficial effect of a 12-month supplementation in carotenoids (13 or 27 mg of zeaxanthin, meso-zeaxanthin, and lutein) on mood, reporting a decrease in depressive symptoms assessed with the Beck Depression Inventory, not observed in the placebo group (Stringham et al., 2018). However, a second therapeutic trial on 90 adults aged 40–75 years with self-reported cognitive complaints observed no improvement in the Profile Of Mood States after 6 months of 10 mg lutein and 2 mg zeaxanthin supplementation (Lopresti et al., 2022).

The biological plausibility of putative benefits of carotenoids (i.e. β-carotene, lutein and zeaxanthin) on depression was also explored in animal models (Kim et al., 2016; Zhou et al., 2018; Dhingra and Bansal, 2014; Badgular and Saraf, 2015; Zeni et al., 2019). For example, two preclinical studies reported an improvement in depressive-like behaviors in mice or diabetic rats, as well as a decrease in inflammatory biomarkers (such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α)) after β-carotene or zeaxanthin supplementation (Kim et al., 2016; Zhou et al., 2018). On the other hand, two studies also evidenced a reduction in depressive-like behaviors in rodents and an antioxidant activity: a decrease oxidative stress by reduction of the plasma nitrite levels after β-carotene supplementation (Dhingra and Bansal, 2014) and a decrease in spinal reactive oxygen species after administration of lutein and zeaxanthin (isolated or combined) (Badgular and Saraf, 2015). Altogether, the benefit of carotenoids on depression may be explained by their antioxidant and anti-inflammatory properties (Manochkumar et al., 2021), especially for xanthophylls, such as lutein and zeaxanthin, thanks to their polarity and molecular structures (Manochkumar et al., 2021; Murillo et al., 2019).

**Table 3**

Plasma carotenoids and plasma carotenoid/lipids ratios and risk of depressive symptomatology (i.e. CES-D score ≥ 16 and/or antidepressant treatment use), from the 3C Bordeaux and Montpellier samples, 1999–2018 (N = 1010).

	OR [95 % CI] <sup>a</sup>	p-value <sup>b</sup>
Incident cases of DS during the follow-up = 436 (43.2 %)		
Plasma carotenoid (µmol/L)		
For +1 SD of the plasma level		
Total carotenoids	0.85 [0.70;1.04]	0.108
Total carotenes	0.93 [0.77;1.13]	0.487
α-Carotene	1.03 [0.87;1.23]	0.726
β-Carotene	0.88 [0.72;1.07]	0.207
Lycopene	0.95 [0.79;1.14]	0.572
Total xanthophylls	0.86 [0.71;1.03]	0.109
Lutein	0.95 [0.79;1.14]	0.580
Zeaxanthin	<b>0.81 [0.67;0.99]</b>	<b>0.039</b>
Lutein + zeaxanthin	0.87 [0.72;1.06]	0.166
β-Cryptoxanthin	0.86 [0.71;1.03]	0.109
Plasma carotenoid/(TG + TC) ratios (µmol/mmol) <sup>c</sup>		
For +1 SD of the ratio		
Total carotenoids	<b>0.78 [0.64;0.95]</b>	<b>0.015</b>
Total carotenes	0.84 [0.69;1.03]	0.088
α-Carotene	0.97 [0.80;1.17]	0.712
β-Carotene	<b>0.79 [0.64;0.98]</b>	<b>0.034</b>
Lycopene	0.93 [0.77;1.12]	0.439
Total xanthophylls	<b>0.78 [0.65;0.94]</b>	<b>0.009</b>
Lutein	0.85 [0.70;1.02]	0.079
Zeaxanthin	<b>0.79 [0.67;0.94]</b>	<b>0.008</b>
Lutein + zeaxanthin	<b>0.80 [0.66;0.97]</b>	<b>0.023</b>
β-Cryptoxanthin	0.84 [0.70;1.01]	0.057

OR = odds ratio; CES-D = Center for Epidemiologic Studies-Depression; CI = confidence interval; SD = standard deviation; TG = triglycerides; TC = total cholesterol.

Bold values represent significant results.

<sup>a</sup> Random-effect logistic regression model with a random intercept and a random slope adjusted for age, sex, living condition, educational level, season of the blood drawing, smoking status, alcohol consumption, physical activity, body mass index, triglycerides, cholesterol total, multimorbidity and study center.

<sup>b</sup> p-value of the log-likelihood ratio test.

<sup>c</sup> No longer adjusted for triglycerides and total cholesterol levels.

Additionally, crocin, a derivate of zeaxanthin from saffron, had also repeatedly shown beneficial effects on depressive-like behaviors in animal models in part attributed to its anti-inflammatory and antioxidant activities (El Midaoui et al., 2022; Xiao et al., 2020; Zhang et al., 2022b; Zhang et al., 2018). The crocin concentration has not been explored in the present study, but its structural similarity with zeaxanthin supports the present findings in favor of a benefit of zeaxanthin in relation to depression (El Midaoui et al., 2022).

This study has some limitations. Plasma carotenoids were only available at baseline, assuming that carotenoid concentrations were stable throughout life whereas diet or seasonality, among others, could modify the plasma levels over time. However, a previous study underlined that a single assessment of plasma carotenoids sufficiently and accurately defined the usual plasma level of carotenoids for a large group of persons (van Kappel et al., 2001). Although a clinical diagnosis of depression was not available, depressive symptoms were assessed by neuropsychologists using the CES-D scale, a validated tool widely used in epidemiological studies (Vilagut et al., 2016). Despite limitations, some strengths could also be underlined regarding the study conception, as the prospective design, the long follow-up and the exclusion of prevalent case of DS at baseline (limiting the potential inverse causality bias) and the large sample size. In addition, carotenoids were measured through plasma concentration and carotenoid to lipids ratios (taking into account bioavailability) and alternative definitions of DS were used in sensitivity analyses to support main results, with significant results for total carotenoids/lipids and total xanthophylls/lipids without taking into account antidepressant use in the definition of DS and for zeaxanthin/lipids with an alternative CES-D threshold (i.e. ≥20). Finally,

regarding the statistical method, we used a mixed logistic regression model on repeated measures to take into account potential changes in DS over time for each individual, with adjustment for a wide range of potential confounders.

## 5. Conclusion

In the present study, higher plasma zeaxanthin, lipids ratios of plasma zeaxanthin (combined or not with lutein) and  $\beta$ -carotene were associated with a significant reduced risk of DS over time in older adults followed for up to 17 years and controlled for potential confounders. As  $\beta$ -carotene is mainly provided by yellow and orange fruits and vegetables whereas lutein and zeaxanthin are mainly provided by green leafy vegetables (Rao and Rao, 2007), adopting a large variety of colorful fruits and vegetables as part of healthy dietary habits might prevent depressive symptoms.

## CRedit authorship contribution statement

JB, CP and CF designed research; JB, conducted research; CB, SE, CH and CD provided essential materials; JB analyzed data or performed statistical analysis; JB, CP and CF wrote paper; JB had primary responsibility for final content; and all authors have read and approved the final manuscript.

## Declaration of competing interest

We have no conflict of interest to declare.

## Acknowledgements

The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme “Cohortes et collections de données biologiques,” Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and Long Vie 2007, the “Fondation Plan Alzheimer” (FCS 2009-2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd. We thank DSM Nutritional Products for providing us the plasma carotenoids measurements.

## Funding source

Jeanne Bardin et al. is supported by the grant “SilverBrainFood” within the framework of the “Future Investment Program” (Programme d'Investissements d'Avenir PIA3), “Competitiveness cluster structuring projects” (Projets structurants des pôles de compétitivité, PSPC) operated by BPI France.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.076>.

## References

3C Study Group, 2003. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 22, 316–325. <https://doi.org/10.1159/000072920>.

Abdel-Aal, E.-S.M., Akhtar, H., Zaheer, K., Ali, R., 2013. Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health. *Nutrients* 5, 1169–1185. <https://doi.org/10.3390/nu5041169>.

Badgular, L., Saraf, M., 2015. Behavioral, biochemical and molecular modulation in brain and spinal cord: a potential antinociceptive-antidepressant mechanism of xanthophylls. *FASEB J.* 29, LB502. [https://doi.org/10.1096/fasebj.29.1\\_supplement.lb502](https://doi.org/10.1096/fasebj.29.1_supplement.lb502).

Bardin, J., Chuy, V., Carriere, I., Galéra, C., Pouchieu, C., Samieri, C., Helmer, C., Cougnard-Grégoire, A., Féart, C., 2022a. Mediterranean diet adherence and risk of depressive symptomatology in a French population-based cohort of older adults. *Nutrients* 14, 4121. <https://doi.org/10.3390/nu14194121>.

Bardin, J., Pouchieu, C., Pelay, H., Lefèvre-Arbogast, S., Chuy, V., Galéra, C., Helmer, C., Gaudout, D., Samieri, C., Delcourt, C., Cougnard-Grégoire, A., Féart, C., 2022b. Patterns of polyphenol intake and risk of depressive symptomatology in a population-based cohort of older adults. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 41, 2628–2636. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.006>.

Berr, C., Gabelle, A., Fievet, N., Goldberg, M., Zins, M., Carriere, I., 2016. How to optimize the use of biobanks from population-based cohorts in aging research. *Biogerontology* 17, 221–227. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9586-8>.

Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Boueiz, A., Shroff, M.R., Zonderman, A.B., 2013. Antioxidant status and its association with elevated depressive symptoms among US adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2005–6. *Br. J. Nutr.* 109, 1714–1729. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003467>.

Bohn, T., Bonet, M.L., Borel, P., Keijer, J., Landrier, J.-F., Milisav, I., Ribot, J., Riso, P., Winkhofer-Roob, B., Sharoni, Y., Corte-Real, J., van Helden, Y., Loizzo, M.R., Poljšak, B., Porrini, M., Roob, J., Trebše, P., Tundis, R., Wawrzyniak, A., Rühl, R., Dulińska-Litewka, J., 2021. Mechanistic aspects of carotenoid health benefits - where are we now? *Nutr. Res. Rev.* 34, 276–302. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000147>.

Boyd, C.M., Fortin, M., 2010. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 32, 451–474. <https://doi.org/10.1007/BF03391611>.

Commenges, D., Jacqmin-Gadda, H., 2015. Modèles pour données longitudinales. In: *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. De Boeck Supérieur, pp. 163–201.

Dattani, S., Ritchie, H., Roser, M., 2021. *Mental Health*. Our World Data.

Delcourt, C., Korobelnik, J.-F., Barberger-Gateau, P., Delyfer, M.-N., Rougier, M.-B., Le Goff, M., Malet, F., Colin, J., Dartigues, J.-F., 2010. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) Study. *J. Nutr. Health Aging* 14, 854–861. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0131-9>.

Demmig-Adams, B., López-Pozo, M., Stewart, J.J., Adams, W.W., 2020. Zeaxanthin and lutein: photoprotectors, anti-Inflammatories, and brain food. *Mol. Basel Switz.* 25, E3607. <https://doi.org/10.3390/molecules25163607>.

Dhingra, D., Bansal, Y., 2014. Antidepressant-like activity of beta-carotene in unstressed and chronic unpredictable mild stressed mice. *J. Funct. Foods* 7, 425–434. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.01.015>.

El Midauti, A., Ghzaïel, I., Vervandier-Fasseur, D., Ksila, M., Zarrouk, A., Nury, T., Khallouki, F., El Hessni, A., Ibrahim, S.O., Latruffe, N., Couture, R., Kharoubi, O., Brahim, F., Hammami, S., Masmoudi-Kouki, O., Hammami, M., Ghraïri, P., Vejux, A., Lizard, G., 2022. Saffron (*Crocus sativus* L.): a source of nutrients for health and for the treatment of neuropsychiatric and age-related diseases. *Nutrients* 14, 597. <https://doi.org/10.3390/nu14030597>.

Feart, C., Letenneur, L., Helmer, C., Samieri, C., Schalch, W., Etheve, S., Delcourt, C., Dartigues, J.-F., Barberger-Gateau, P., 2016. Plasma carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 71, 683–688. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv135>.

Feigin, V.L., Stark, B.A., Johnson, C.O., Roth, G.A., Bisignano, C., Abady, G.G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N.M., Abushouk, A.I., Adebayo, O.M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B.O., Ahmad, S., Ahmad, S., Salih, Y.A., Aji, B., Akbarpour, S., Akinyemi, R.O., Hamad, H.A., Alahdab, F., Alif, S.M., Alipour, V., Aljunid, S.M., Almustanyir, S., Al-Raddadi, R.M., Salman, R.A.-S., Alvis-Guzman, N., Auceanu, R., Anderlini, D., Anderson, J.A., Ansar, A., Antonazzo, I.C., Arabloo, J., Årnö, J., Artanti, K.D., Aryan, Z., Asgari, S., Ashraf, T., Athar, M., Atreya, A., Ausloos, M., Baig, A.A., Baltatu, O.C., Banach, M., Barboza, M.A., Barker-Collo, S.L., Barnighausen, T.W., Barone, M.T.U., Basu, S., Bazmandegan, G., Beghi, E., Beheshti, M., Béjot, Y., Bell, A.W., Bennett, D.A., Bensenor, I.M., Bezabhe, W.M., Bezabih, Y.M., Bhagavathula, A.S., Bhardwaj, P., Bhattacharyya, K., Bijani, A., Bikbov, B., Birhanu, M.M., Bolor, A., Bonny, A., Brauer, M., Brenner, H., Bryazka, D., Butt, Z.A., Santos, F.L.C. dos, Campos-Nonato, I.R., Cantu-Brito, C., Carrero, J.J., Castañeda-Orjuela, C.A., Catapano, A.L., Chakraborty, P.A., Charan, J., Choudhury, S.G., Chowdhury, E.K., Chu, D.-T., Chung, S.-C., Colozza, D., Costa, V.M., Costanzo, S., Criqui, M.H., Dadrás, O., Dagnew, B., Dai, X., Dalal, K., Damasceno, A. A.M., D'Amico, E., Dandona, L., Dandona, R., Gela, J.D., Davletov, K., Cruz-Góngora, V.D. la, Desai, R., Dhamnetiya, D., Dharmaratne, S.D., Dhimal, M.L., Dhimal, M., Diaz, D., Dichgans, M., Dokova, K., Doshi, R., Douiri, A., Duncan, B.B., Eftekharzadeh, S., Ekholuenetale, M., Nahas, N.E., Elgendy, I.Y., Elhadi, M., El-Jaafary, S.I., Endres, M., Endries, A.Y., Erku, D.A., Faraon, E.J.A., Farooque, U., Farzadfar, F., Feroze, A.H., Filip, I., Fischer, F., Flood, D., Gad, M.M., Gaidhane, S., Gheshlagh, R.G., Ghashghae, A., Ghith, N., Ghazali, G., Ghozy, S., Gialluisi, A., Giampaoli, S., Gilani, S.A., Gill, P.S., Gnedovskaya, E.V., Golechha, M., Goulart, A.C., Guo, Y., Gupta, R., Gupta, V.B., Gupta, V.K., Gyanwali, P., Hafezi-Nejad, N., Hamidi, S., Hanif, A., Hankey, G.J., Hargono, A., Hashi, A., Hassan, T.S., Hassen, H. Y., Havmoeller, R.J., Hay, S.I., Hayat, K., Hegazy, M.I., Herteliu, C., Hollar, R., Hostiuc, S., Househ, M., Huang, J., Humayun, A., Hwang, B.-F., Iacoviello, L., Iavicoli, I., Ibitoye, S.E., Ilesanmi, O.S., Ilic, I.M., Ilic, M.D., Iqbal, U., Irvani, S.S.N., Islam, S.M.S., Ismail, N.E., Iso, H., Isola, G., Iwagami, M., Jacob, L., Jain, V., Jang, S.-I., Jayapal, S.K., Jayaram, S., Jayawardena, R., Jeemon, P., Jha, R.P., Johnson, W.D., Jonas, J.B., Joseph, N., Jozwiak, J.J., Jürisson, M., Kalani, R., Kalhor, R.,





- Worrall, C., Jongenelis, M., Pettigrew, S., 2020. Modifiable protective and risk factors for depressive symptoms among older community-dwelling adults: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 272, 305–317. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.119>.
- Xiao, Q., Shu, R., Wu, C., Tong, Y., Xiong, Z., Zhou, J., Yu, C., Xie, X., Fu, Z., 2020. Crocin-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating “microbiota-gut-brain” axis in mice exposed to chronic restraint stress. *J. Affect. Disord.* 276, 476–486. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.041>.
- Zeni, A.L.B., Camargo, A., Dalmagro, A.P., 2019. Lutein prevents corticosterone-induced depressive-like behavior in mice with the involvement of antioxidant and neuroprotective activities. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 179, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.02.004>.
- Zhang, L., Previn, R., Lu, L., Liao, R.-F., Jin, Y., Wang, R.-K., 2018. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- $\kappa$ B and NLRP3 signaling pathway. *Brain Res. Bull.* 142, 352–359. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.08.021>.
- Zhang, Y., Ding, J., Liang, J., 2022a. Associations of dietary vitamin A and beta-carotene intake with depression. A meta-analysis of observational studies. *Front. Nutr.* 9.
- Zhang, F., Zhu, X., Yu, P., Sheng, T., Wang, Y., Ye, Y., 2022b. Crocin ameliorates depressive-like behaviors induced by chronic restraint stress via the NAMPT-NAD<sup>+</sup>-SIRT1 pathway in mice. *Neurochem. Int.* 157, 105343 <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105343>.
- Zhou, X., Gan, T., Fang, G., Wang, S., Mao, Y., Ying, C., 2018. Zeaxanthin improved diabetes-induced anxiety and depression through inhibiting inflammation in hippocampus. *Metab. Brain Dis.* 33, 705–711. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0179-x>.

#### 3.2.1.4. Synthèse des principaux résultats de l'article

Dans cette étude prospective menée sur un échantillon de 1 010 personnes âgées de  $\geq 65$  ans des centres Bordeaux et Montpellier de la cohorte des 3C, nous avons observé que des niveaux plus élevés de zéaxanthine plasmatique, et principalement les ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, de xanthophylles totales, de  $\beta$ -carotène et de zéaxanthine (combinés ou non à la lutéine) étaient significativement associés à une réduction de 19 à 22 % du risque de développer une SD sur une période de plus de 17 ans. En utilisant d'autres définitions de SD incidente, nos résultats confirmaient qu'un taux plus élevé de caroténoïdes totaux (par rapport aux lipides ou non), de xanthophylles totales/lipides, de zéaxanthine/lipides et de lutéine/lipides étaient associés à une diminution du risque SD.

#### 3.2.1.5. Analyses additionnelles

Deux analyses additionnelles ont été conduites, dont les résultats ne sont pas présentés dans l'article : avec la SD définie par un seuil CES-D spécifique au sexe ( $\geq 17$  pour les hommes et  $\geq 23$  pour les femmes) en plus du traitement antidépresseur ; et avec le modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour explorer le score CES-D en continu, avec un ajustement sur le traitement antidépresseur.

- SD définie par un score CES-D  $\geq 17$  pour les hommes et  $\geq 23$  pour les femmes +/- traitement antidépresseur

Lorsque la SD était définie par un score CES-D  $\geq 17$  pour les hommes et  $\geq 23$  pour les femmes en plus du traitement antidépresseur, 341 (33,8 %) individus étaient identifiés avec une SD au moins une fois au cours du suivi. Aucune association significative n'était observée entre les caroténoïdes ou ratios caroténoïdes/lipides plasmatiques et le risque de SD dans notre échantillon avec cette définition (**Tableau 24**). Cependant, un potentiel effet protecteur de plus hauts ratios de lutéine+zéaxanthine/lipides et de zéaxanthine/lipides sur le risque de SD était observé à la limite de la significativité (RC=0,76, IC à 95 %=[0,57;1,01] et RC=0,77, IC à 95 %=[0,59;1,02], pour une augmentation d'un écart type des ratios lipidiques de lutéine+zéaxanthine combinée et de zéaxanthine seule respectivement).

Tableau 24 : Association entre les caroténoïdes plasmatiques et les ratios caroténoïdes/lipides plasmatiques et le risque de symptomatologie dépressive (score CES-D  $\geq 17$  pour les hommes et  $\geq 23$  pour les femmes +/- traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux et Montpellier, 1999-2018 (n=1 010).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<b>Caroténoïdes plasmatiques (en µg/L)</b>		
Pour +1 ET du niveau plasmatique		
Caroténoïdes totaux	0,93 [0,69;1,26]	0,649
Carotènes totaux	0,91 [0,68;1,21]	0,504
$\alpha$ -carotène	1,09 [0,84;1,35]	0,485
$\beta$ -carotène	0,86 [0,63;1,17]	0,331
Lycopène	0,96 [0,73;1,26]	0,744
Xanthophylles totales	0,94 [0,71;1,24]	0,657
Lutéine	0,92 [0,70;1,21]	0,539
Zéaxanthine	0,76 [0,56;1,02]	0,070
Lutéine+Zéaxanthine	0,85 [0,63;1,15]	0,306
$\beta$ -cryptoxanthine	1,02 [0,78;1,32]	0,893
<b>Ratios Caroténoïdes plasmatiques / (TG + TC) (µg/mmol)***</b>		
Pour +1 ET du ratio		
Caroténoïdes totaux	0,77 [0,58;1,04]	0,089
Carotènes totaux	0,82 [0,60;1,12]	0,209
$\alpha$ -carotène	0,94 [0,71;1,24]	0,656
$\beta$ -carotène	0,75 [0,53;1,06]	0,107
Lycopène	0,82 [0,70;1,19]	0,522
Xanthophylles totales	0,84 [0,64;1,10]	0,199
Lutéine	0,80 [0,60;1,06]	0,126
Zéaxanthine	0,77 [0,59;1,02]	0,067
Lutéine+Zéaxanthine	0,76 [0,57;1,01]	0,059
$\beta$ -cryptoxanthine	1,00[0,76;1,32]	0,994

RC : Rapport de côtes; IC : Intervalle de confiance ; ET : Écart type ; TG = Triglycérides; TC = Cholestérol total

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept et une pente aléatoire ajustée sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique régulière, les triglycérides, le cholestérol, la saison de la prise de sang, l'IMC, le centre investigateur et la multimorbidité

\*\* P-valeur du test du rapport de logvraisemblance

\*\*\*Non ajustés sur les triglycérides et le cholestérol

- **Score CES-D : Modèle curvilinéaire à effets aléatoires**

Avec le score CES-D en continu, deux associations significatives étaient mises en évidence : des niveaux plasmatiques de lycopène et de ratio lycopène/lipides plus élevés étaient significativement associés à une diminution des symptômes dépressifs ( $\beta = -0,078$ ,  $p=0,012$  et  $\beta = -0,079$ ,  $p=0,009$ , pour le lycopène et le ratio lycopène/lipides respectivement) (Tableau 25). Une association entre un plus haut niveau du ratio plasmatique de zéaxanthine/lipides et une diminution des symptômes dépressifs était également observée à la limite de la significativité ( $\beta = -0,051$ ,  $p=0,061$ ).

Tableau 25 : Association entre les caroténoïdes plasmatiques et les ratios caroténoïdes/lipides plasmatiques et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux et Montpellier, 1999-2018 (n=1010)

	$\beta$ (ES)*	p-valeur**
<b>Caroténoïdes plasmatiques (en <math>\mu\text{g/L}</math>)</b>		
Pour +1 ET du niveau plasmatique		
Caroténoïdes totaux	-0,029 (0,034)	0,394
Carotènes totaux	-0,016 (0,034)	0,632
$\alpha$ -carotène	0,028 (0,032)	0,379
$\beta$ -carotène	0,018 (0,034)	0,599
Lycopène	<b>-0,078 (0,031)</b>	<b>0,012</b>
Xanthophylles totales	-0,042 (0,034)	0,417
Lutéine	-0,008 (0,032)	0,803
Zéaxanthine	-0,006 (0,032)	0,066
Lutéine+Zéaxanthine	-0,002 (0,032)	0,531
$\beta$ -cryptoxanthine	-0,041 (0,032)	0,192
<b>Ratios Caroténoïdes plasmatiques / (TG + TC) (<math>\mu\text{g}/\text{mmol}</math>)***</b>		
Pour +1 ET du ratio		
Caroténoïdes totaux	-0,034 (0,033)	0,306
Carotènes totaux	-0,022 (0,033)	0,502
$\alpha$ -carotène	0,018 (0,032)	0,582
$\beta$ -carotène	0,012 (0,033)	0,723
Lycopène	<b>-0,079 (0,030)</b>	<b>0,009</b>
Xanthophylles totales	-0,043 (0,031)	0,169
Lutéine	-0,014 (0,031)	0,640
Zéaxanthine	-0,051 (0,027)	0,061
Lutéine+Zéaxanthine	-0,025 (0,032)	0,427
$\beta$ -cryptoxanthine	-0,042 (0,031)	0,171

ES : Erreur Standard ; ET : Écart type ; TG = Triglycérides ; TC = Cholestérol total

\* Modèle curvilinéaire à effets aléatoires avec un intercept et une pente aléatoire ajustée sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique régulière, les triglycérides, le cholestérol, la saison de la prise de sang, l'IMC, le centre investigateur, la multimorbidité et le traitement antidépresseur

\*\* P-valeur du test du rapport de logvraisemblance

\*\*\*Non ajustés sur les triglycérides et le cholestérol

Les représentations graphiques des estimations prédites pour le lycopène plasmatique (tel quel, ou pour le ratio lipidique) et pour le ratio plasmatique zéaxanthine/lipides (tendancieux) sont présentées pour un individu moyen (**Figure 28**), correspondant à une femme, vivant en couple, ayant un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, consommant 10 verres d'alcool par semaine, n'ayant jamais fumé, pratiquant une activité physique modérée, ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, présentant une multimorbidité, ne prenant pas de traitement antidépresseur, dont la prise de sang a été réalisée au printemps et provenant de Bordeaux.

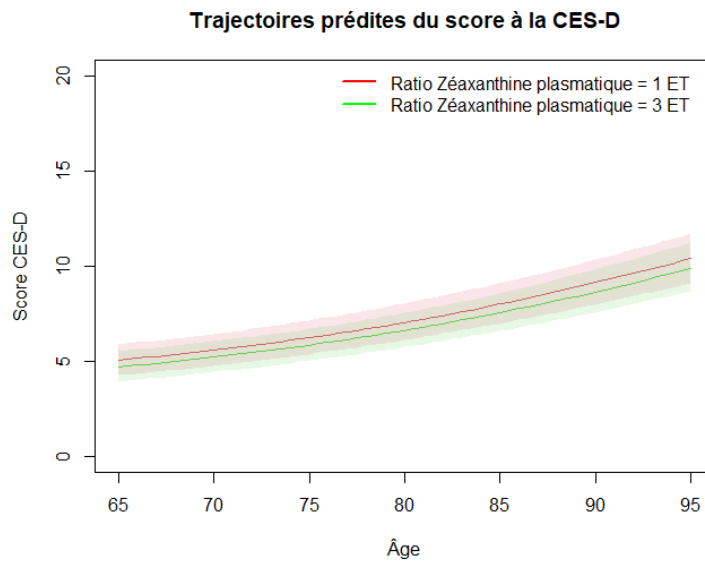
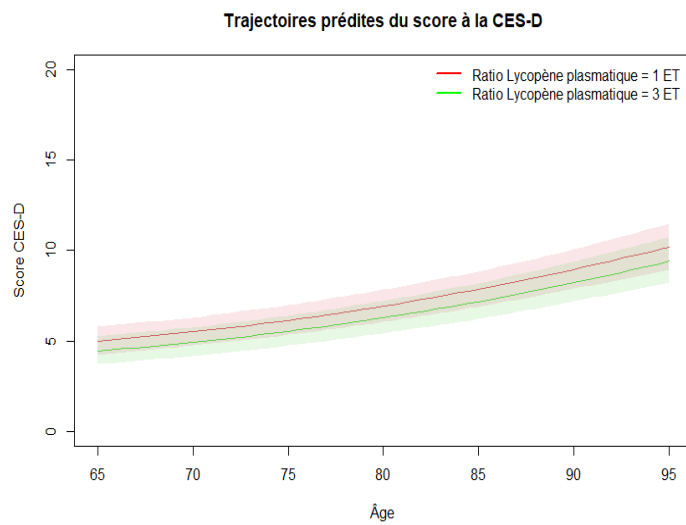
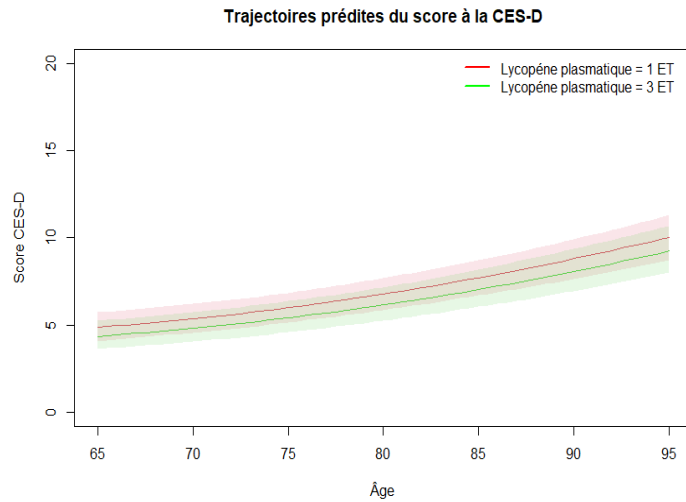


Figure 28 : Trajectoires du score à la CES-D selon le lycopène plasmatique et les ratio plasmatiques de lycopène/lipides et zéaxanthine/lipides, prédites par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen\*, cohorte des 3-Cités Bordeaux et Montpellier, 2001-2018 (n=1010).

\*Le profil d'un individu moyen de la cohorte correspond à une femme, vivant en couple, ayant un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, consommant 10 verres d'alcool par semaine, n'ayant jamais fumé, pratiquant une activité physique modérée, ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, présentant une comorbidité, ne prenant pas de traitement antidépresseur, dont la prise de sang a été réalisée au printemps et provenant de Bordeaux.

### *3.1.2.6. Synthèse et discussion*

Des niveaux plasmatiques plus élevés de zéaxanthine, de ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales,  $\beta$ -carotène, zéaxanthine et lutéine+zéaxanthine étaient indépendamment associés à de plus faibles risques de développer une SD dans un large échantillon de personnes âgées suivies jusqu'à 18 ans (un risque réduit de 19 % à 22 %). Avec les autres définitions de SD utilisées, des résultats similaires étaient observés pour les ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales, zéaxanthine et lutéine. Ces résultats renforcent la littérature actuelle sur le sujet. La seule étude explorant les caroténoïdes plasmatiques chez les personnes âgées avait elle aussi identifié des niveaux plasmatiques de zéaxanthine combinée à la lutéine plus élevés significativement associés à des risques réduits de dépression, mais uniquement chez les hommes (189). Par ailleurs, deux ECR ont déjà exploré l'effet thérapeutique d'une complémentation de ces caroténoïdes spécifiques sur l'humeur, et un seul concluait à un effet significatif sur les symptômes dépressifs (258,257). De plus, la crocine, un dérivé de la zéaxanthine provenant du safran, a elle aussi déjà été mise en évidence pour ses potentielles propriétés antidépressives (255), suggérant de poursuivre l'exploration du lien entre les xanthophylles, plus particulièrement la zéaxanthine, et la dépression. Par ailleurs, la lutéine et la zéaxanthine (de la famille des xanthophylles) ont comme principales sources alimentaires les fruits jaunes/orange (pêches et abricots) et les légumes à feuilles vertes (épinards, choux et salades), mais également le jaune d'oeuf.

En plus des caroténoïdes plasmatiques, la vitamine D plasmatique (25(OH)D) est un autre biomarqueur dépendant de la saison, et plus particulièrement de l'ensoleillement. Une exploration de l'association entre la concentration en vitamine D et le risque de SD permettrait de compléter la littérature existante chez les personnes âgées, encore non concluante.

### 3.2.2. Concentration en vitamine D plasmatique

Ces analyses ont été réalisées par A. Le Hegaret lors d'un stage de Master 2 (épidémiologie) que je supervisais dans le cadre de mes travaux de thèse.

#### 3.2.2.1. Contexte et objectif

La vitamine D que l'on retrouve dans l'organisme provient de deux voies : 20% de l'alimentation et 80% du rayonnement solaire, plus particulièrement à partir de la synthèse d'un précurseur du cholestérol, possible grâce aux rayons ultra-violet. La vitamine D est ainsi identifiée dans le plasma sous sa forme circulante, la 25(OH)D, qui reflète l'ensemble de la vitamine D absorbée par l'organisme. L'étude de la vitamine D à travers sa mesure plasmatique semble ainsi plus adéquate que son apport mesuré à partir des consommations alimentaires. Plusieurs études qui ont déjà mis en évidence le potentiel lien entre des niveaux plasmatiques plus faibles de vitamine D et un risque plus élevé de dépression en population générale (204), mais chez les personnes âgées, les résultats ne sont pas toujours concordants. La combinaison de résultats de 7 études longitudinales au sein d'une méta-analyse récente menée par Li *et al.* (2019) concluait à ce que des concentrations plasmatiques de 25(OH)D plus élevées étaient significativement associées à un risque réduit de développer une dépression (218), mais 3 des études retenues n'observaient pas d'association significative de manière isolée.

Une étude sur l'association entre des dosages plasmatiques de 25(OH)D et le risque de SD au cours de 18 ans de suivi permettrait ainsi d'étayer la littérature existante avec pour objectif de renforcer ces résultats.

#### 3.2.2.2. Méthodologie spécifique

Étant à 80 % dépendante du niveau d'ensoleillement et de l'exposition au soleil, la prise en compte de la saison dans l'étude de l'effet de la 25(OH)D plasmatique sur la SD nous semblait nécessaire. Comme publiée précédemment (310,311), la mesure de la 25(OH)D plasmatique avait été « désaisonnalisée » pour des travaux dans 3C (277), afin de prendre directement en compte l'effet saison plutôt que de rajouter la saison en facteur de confusion supplémentaire. Nous avons donc fait le choix d'utiliser cette variable « désaisonnalisée » dans notre étude. En effet, la mesure plasmatique de 25(OH)D semble suivre un cycle annuel, une régression sinusoïdale sur le temps calendaire de la mesure plasmatique permettait de « désaisonnaliser » cette dernière, à l'aide de la formule suivante :

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \sin\left(\frac{2\pi t}{365}\right) + \beta_2 \cos\left(\frac{2\pi t}{365}\right)$$

Où  $Y_t$  représente la mesure plasmatique de 25(OH)D,  $t$  représente le jour de l'année au cours duquel le prélèvement sanguin a été réalisé, et  $\beta_j(j=0,1,2)$  sont les coefficients estimés à partir du modèle de régression. Les résidus étaient extraits du modèle (représentant l'écart entre la mesure réelle de 25(OH)D de chaque participant et la valeur prédite selon le jour du prélèvement) puis rajoutés à la valeur prédite pour le 1<sup>er</sup> janvier (date commune choisie), correspondant à la valeur de la 25(OH)D « désaisonnalisée » pour un même jour de l'année pour l'ensemble des individus (277,310,311).

La vitamine D plasmatique était explorée telle quelle en ng/L, et elle était également catégorisée en 3 modalités, qui correspondait aux statuts de référence proposés par l'ANSES : une déficience (<10 ng/mL), une insuffisance (entre 10 et 20 ng/mL) et un taux normal de 25(OH)D plasmatique ( $\geq 20$  ng/mL) (136). Les facteurs de confusion choisis pour cette analyse étaient l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'éducation, la pratique d'une activité physique régulière, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'IMC et la multimorbidité. La consommation énergétique journalière n'était pas incluse dans les potentiels facteurs de confusion, l'apport de la vitamine D par l'alimentation ne représentant que 20 % de la vitamine D plasmatique.

### 3.2.2.3. Résultats

Après exclusion des individus ayant une donnée manquante sur la vitamine D circulante (n=1149), ayant une SD à l'inclusion (CES-D $\geq 16$  et/ou traitement antidépresseur) (n=164), ayant l'information manquante sur la SD à l'inclusion (n=9) et sans autre mesure de SD au cours du suivi (n=3), l'échantillon d'étude était finalement composé de 779 individus, dont le suivi médian était de 14 ans (minimum 6,4 ans et maximum 18,7 ans) (**Figure 29**).

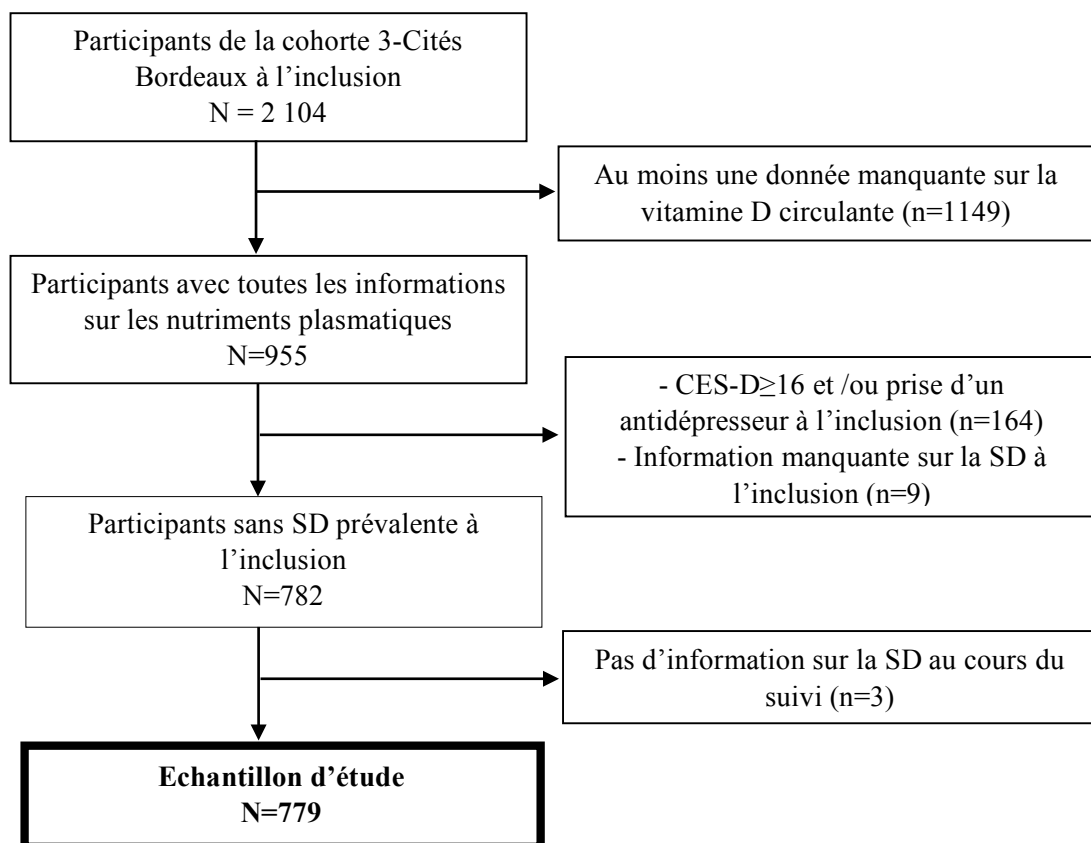


Figure 29 : Diagramme de Flux, étude de l'association entre vitamine D circulante et risque de symptomatologie dépressive chez des personnes âgées, cohorte des 3-Cités bordeaux, 1999-2018.

Les participants avaient en moyenne 73,2 ans (+/- 4,5) à l'inclusion et étaient majoritairement représentés par des femmes (58,5 %). Les caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicales de la population incluse sont détaillées **tableau 26** globalement et en fonction des niveaux de vitamine D plasmatique.



Tableau 26 : Description des caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie et médicale de l'échantillon d'étude à l'inclusion en fonction du statut en vitamine D plasmatique, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).

	Statut en vitamine D plasmatique				p- valeur <sup>1</sup>
	Population totale (n=779)	Déficience <10 ng/mL (n=178)	Insuffisance [10-20[ ng/mL (n=464)	Normal ≥20 ng/mL (n=137)	
		N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	
Age (en années)	73,2 +/- 4,5	74,6 +/- 4,7	72,9 +/- 4,5	72,4 +/- 4,0	<0,001
Femmes	456 (58,5)	126 (70,8)	263 (56,7)	67 (48,9)	<0,001
Mode de vie					0,121
- Seul	247 (31,7)	56 (31,5)	155 (33,4)	36 (26,3)	
- En couple	497 (63,8)	109 (61,2)	291 (62,7)	97 (70,8)	
- Cohabitation (familiale ou non)	35 (4,5)	13 (7,3)	18 (3,9)	4 (2,9)	
Niveau d'éducation					0,790
- Pas d'étude ou élémentaire sans diplôme	64 (8,2)	12 (6,7)	38 (8,2)	14 (10,2)	
- Élémentaire avec un diplôme ou secondaire	363 (46,6)	91 (51,1)	208 (44,8)	64 (46,7)	
- Lycée	182 (23,4)	38 (21,3)	114 (24,6)	30 (21,9)	
- Université	170 (21,8)	37 (20,8)	104 (22,4)	29 (21,2)	
Revenu mensuel					0,154
- < 1 500 €	266 (34,1)	69 (38,8)	156 (33,6)	41 (29,9)	
- [1 500 – 2 250 €[	214 (27,5)	53 (29,8)	123 (26,5)	38 (27,7)	
- ≥2 250 €	261 (33,5)	45 (25,3)	162 (34,9)	54 (39,4)	
- Pas de réponse	38 (4,9)	11 (6,2)	23 (5,0)	4 (2,9)	
Status Tabagique					0,114
- Non-fumeur	483 (62,0)	120 (67,4)	283 (61,0)	80 (58,4)	
- Ancien fumeur	255 (32,7)	45 (25,3)	161 (34,7)	49 (35,8)	
- Fumeur actuel	41 (5,3)	13 (7,3)	20 (4,3)	8 (5,8)	

	Statut en vitamine D plasmatique				p- valeur <sup>1</sup>
	Population totale (n=779)	Déficience <10 ng/mL (n=178)	Insuffisance [10-20[ ng/mL (n=464)	Normal ≥20 ng/mL (n=137)	
	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	N (%) / Moyenne +/- ET	
Consommation d'alcool (en nombre de verres/semaine) <sup>a</sup>	10,9 +/- 12,2	8,7 +/- 10,9	11,2 +/- 12,5	12,5 +/- 12,7	0,012
Consommation énergétique journalière (kcal/jour) <sup>b</sup>	1739 +/- 550	1603 +/- 518	1747 +/- 555	1886 +/- 536	<0,001
Activité physique régulière <sup>c</sup>					0,003
- Pauvre	272 (34,9)	78 (43,8)	162 (34,9)	32 (23,4)	
- Intermédiaire	268 (34,4)	57 (32,0)	160 (34,5)	51 (37,2)	
- Optimale	239 (30,7)	43 (24,2)	142 (30,6)	54 (39,4)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>					0,209
- <25	307 (39,4)	79 (44,4)	171 (36,9)	57 (41,6)	
- [25 ; 30[	364 (46,7)	81 (45,5)	219 (47,2)	64 (46,7)	
- ≥30	108 (13,9)	18 (10,1)	74 (15,9)	16 (11,7)	
Multimorbidité <sup>2</sup>	498 (63,9)	125 (70,2)	287 (61,9)	86 (62,8)	0,135
Score MMSE <sup>e</sup>	27,8 +/- 2,0	27,7 +/- 2,0	27,8 +/- 1,9	28,2 +/- 1,6	0,035
Score CES-D	4,5 +/- 4,1	5,0 +/- 4,1	4,6 +/- 4,1	3,7 +/- 3,8	0,028

IMC : indice de masse corporelle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression ; ET : écart-type,

Données manquantes pour : <sup>a</sup>n=14, <sup>b</sup>n=42, <sup>c</sup>n=94, <sup>d</sup>n=2, <sup>e</sup>n=2

<sup>1</sup>p-valeur des tests du chi-2 pour les variables qualitatives et des t-tests de Student pour les variables quantitatives

<sup>2</sup>Avoir au moins 2/15 problèmes de santé auto-déclarés : hypertension (+ prise de traitement antihypertenseur), diabète (+ prise de traitement antidiabétique), hypercholestérolémie, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque, artérite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, hospitalisation pour accident vasculaire cérébral, asthme, maladie de Parkinson, dyspnée, ostéoporose, maladies thyroïdiennes et maladies rénales ; et/ou ≥5 médicaments.

La catégorisation de la mesure de vitamine D plasmatique en 3 niveaux permettait d'identifier 178 individus (22,8 %) ayant une déficience (<10 ng/L), 464 individus (59,6 %) ayant une insuffisance (10-20 ng/L) et 137 individus (17,6 %) ayant un taux normal de vitamine D plasmatique ( $\geq 20$  ng/mL), après « désaisonnalisation », c'est-à-dire en considérant que le prélèvement ait été réalisé le même jour de l'année. Des différences étaient observées en fonction du niveau plasmatique en vitamine D à l'inclusion : les participants ayant une déficience (<10 ng/L) étaient en moyenne plus âgés, davantage représentés par les femmes, avec des consommations moyennes d'alcool et d'énergie plus faibles, moins actifs physiquement, avec des scores moyens plus faibles au MMSE et plus élevés à la CES-D à l'inclusion par rapport aux autres participants (p-valeurs<0,05).

Parmi les 779 participants inclus, ils étaient 356 (45,7 %) à développer une SD au cours du suivi (score CES-D $\geq 16$  et/ou traitement antidépresseur) : 186 individus étaient identifiés avec un score CES-D $\geq 16$  au moins une fois au cours du suivi, 84 individus étaient identifiés avec un traitement antidépresseur au moins une fois au cours du suivi et 86 individus cumulaient les deux. Plus spécifiquement en fonction du statut en vitamine D plasmatique, ils étaient 59 individus (43,1 %) parmi les individus ayant une déficience, 207 individus (44,6 %) parmi ceux ayant une insuffisance et 90 individus (50,6 %) parmi ceux ayant un taux normal, à développer une SD au moins une fois au cours du suivi.

L'étude de l'association entre la concentration plasmatique en vitamine D désaisonnalisée et le risque de SD ne révélait pas d'association significative, que ce soit avec la vitamine D plasmatique en ng/L qu'à travers les différents niveaux définis de vitamine D plasmatique (déficience, insuffisance et statut satisfaisant) (**Tableau 27**).

Tableau 27 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de Symptomatologie Dépressive (définie par un score CES-D $\geq 16$  et/ou traitement antidépresseur), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 356 (45,7 %)</i>		
Concentration en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- pour une augmentation de 5 ng/L	0,98 [0,83 ; 1,17]	0,857
Statut en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- normal ( $\geq 20$ ng/mL)	1	0,964
- insuffisant (10-20 ng/L)	1,08 [0,61 ; 1,93]	
- déficient (<10 ng/L)	1,08 [0,55 ; 2,21]	

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance;

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

Les résultats restaient similaires et non significatifs quelle que soit la définition de la SD utilisée (**Tableau 28**).

Tableau 28 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de Symptomatologie Dépressive (selon différentes définitions de SD), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).

	RC [IC à 95%]*	p-valeur**
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>17 pour les hommes et score CES-D<math>\geq</math>23 pour les femmes et/ou traitement antidépresseur</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 286 (36,7 %)</i>		
Concentration en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- pour une augmentation de 5 ng/L	0,98 [0,78 ; 1,24]	0,886
Statut en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- normal ( $\geq$ 20 ng/mL)	1	0,595
- insuffisant (10-20 ng/L)	1,31 [0,61 ; 2,84]	
- déficient (<10 ng/L)	0,95 [0,38 ; 2,37]	
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>16***</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 272 (34,9 %)</i>		
Concentration en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- pour une augmentation de 5 ng/L	1,02 [0,88 ; 1,18]	0,802
Statut en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- normal ( $\geq$ 20 ng/mL)	1	0,775
- insuffisant (10-20 ng/L)	0,89 [0,54 ; 1,48]	
- déficient (<10 ng/L)	1,04 [0,87 ; 1,25]	
<b>SD définie par un score CES-D<math>\geq</math>20 et/ou traitement antidépresseur</b>		
<i>Cas incidents de SD au cours du suivi = 288 (37,0 %)</i>		
Concentration en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- pour une augmentation de 5 ng/L	0,95 [0,77 ; 1,18]	0,650
Statut en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)		
- normal ( $\geq$ 20 ng/mL)	1	0,868
- insuffisant (10-20 ng/L)	1,22 [0,59 ; 2,53]	
- déficient (<10 ng/L)	1,16 [0,49 ; 2,72]	

RC: Rapport de Cotes; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; IC : Intervalle de Confiance;

\* Modèle de régression logistique à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'activité physique et la multimorbidité

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

\*\*\* Ajusté en plus sur le traitement antidépresseur

Enfin, la vitamine D plasmatique n'était pas non plus associée significativement à davantage ou moins de symptômes dépressifs (**Tableau 29** et représentation graphique **Figure 30**).

Tableau 29 : Concentration en vitamine D plasmatique et risque de symptômes dépressifs (score échelle CES-D), cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (N=779).

	$\beta^*$	ES	p-valeur**
Concentration en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)			
- pour une augmentation de 5 ng/L	-0,05	0,03	0,094
Statut en vitamine D plasmatique (désaisonnalisée)			
- normal ( $\geq 20$ ng/mL)	1		
- insuffisant (10-20 ng/L)	0,10	0,09	
- déficient (<10 ng/L)	0,23	0,11	

CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; ES=Erreur Standard

\* Modèle de régression curvilinéaire à effets aléatoires avec un intercept aléatoire et une pente aléatoire ajusté sur l'âge, le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, la multimorbidité et la prise d'un traitement antidépresseur

\*\* P-Valeur du test du rapport de log-vraisemblance

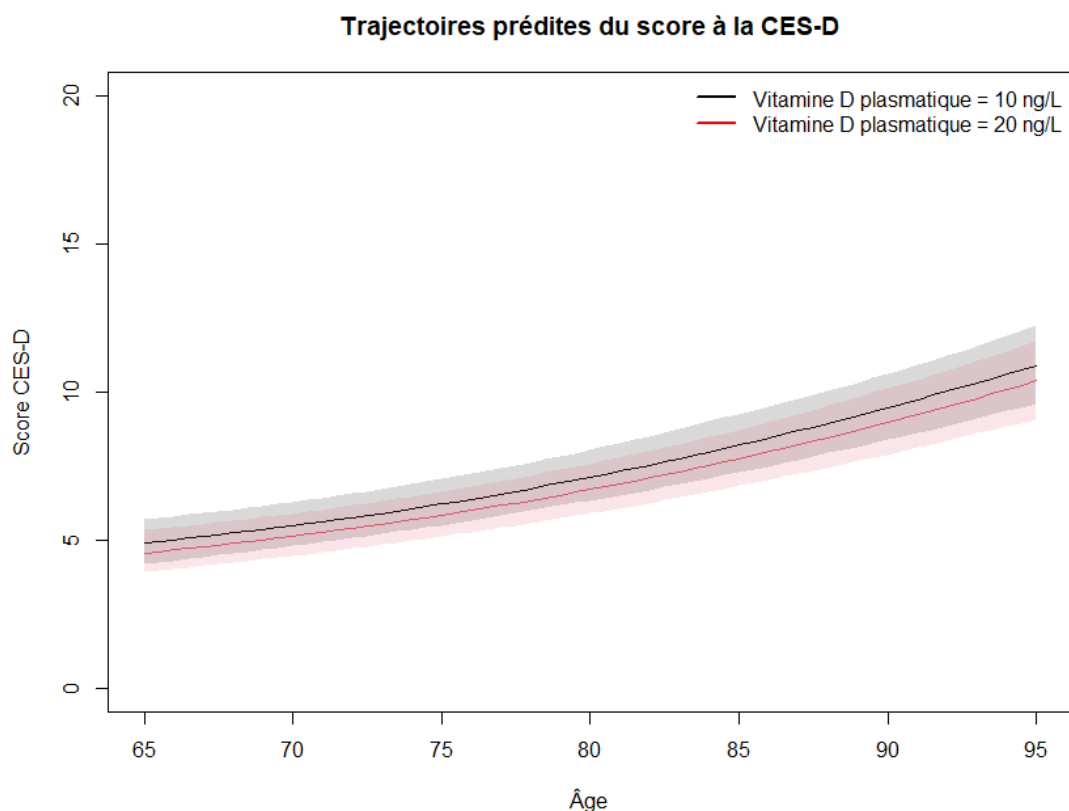


Figure 30 : Trajectoire du score à la CES-D selon le taux de vitamine D plasmatique, prédite par un modèle curvilinéaire à effets aléatoires pour un individu moyen\*, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=779).

\*Le profil d'un individu moyen de la cohorte correspond à une femme, vivant en couple, ayant un niveau d'éducation élémentaire avec un diplôme ou secondaire sans diplôme, n'ayant jamais fumé, consommant 10 verres d'alcool par semaine, pratiquant une activité physique régulière modérée, ayant un IMC entre 25 et 30 Kg/m<sup>2</sup>, présentant une multimorbidité et ne prenant pas de traitement antidépresseur au début de l'étude.

#### 3.2.2.4. Synthèse et discussion

L'étude de l'association entre la vitamine D plasmatique et le risque de SD chez des personnes âgées suivies 18 ans n'a pas permis de mettre en évidence d'association significative. Le statut circulant en vitamine D n'était peut-être pas suffisant pour expliquer à lui seul le risque de SD, justifiant la prise en compte de multiples biomarqueurs nutritionnels, à travers l'étude de profils comme nous avons pu le faire.

Plusieurs études ont observé des résultats qui ne sont pas toujours concordants chez les personnes âgées sur le lien entre vitamine D et risque de dépression. En 2019, Li *et al.* avaient regroupé les résultats de 7 études longitudinales au sein d'une méta-analyse et les auteurs concluaient à ce qu'une augmentation de 10 ng/mL de vitamine D plasmatique était significativement associée à une diminution de 12 % du risque de développer une dépression (218). Les études retenues étaient basées sur des échantillons allant de 629 à 7358 individus, suivis entre 1 et 10 ans et provenant de différentes régions du monde. Cependant, parmi les 7 études identifiées, 3 n'observaient pas d'association significative lorsqu'elles étaient isolées. Tout d'abord, Chan *et al.* en se basant sur un échantillon masculin de 629 Chinois âgés de 72,5 ans (+/-4,8), avaient identifié 25 cas de dépression (GDS-15 $\geq$ 8) sur un suivi 4 ans (312). Ensuite, Almeida *et al.* s'étaient également basés sur un échantillon exclusivement masculin de 2 740 Australiens âgés de 77,0 ans (+/-3,6) et avaient identifié 81 cas de dépression (PHQ-9 $\geq$ 10) au bout de 6 ans de suivi (313). Enfin, Jovanova *et al.* avaient identifié 150 cas de dépression (CESD-D $\geq$ 16) dans un échantillon de 2 595 Néerlandais âgés de 71,6 ans (+/-6,6) sur un suivi de 10 ans (314).

De plus, Park *et al.* avaient identifié 7 ECR thérapeutiques sur le sujet chez des personnes âgées de 60 ans et plus, mais le regroupement des résultats ne permettait pas de conclure en un effet significatif d'une complémentation ou supplémentation en vitamine D sur les symptômes dépressifs (219).

La vitamine D plasmatique ne suffit peut-être pas à elle seule à expliquer le développement d'une SD, d'autant plus dans une population âgée plus concernée par l'ensemble des facteurs de risque de dépression, qu'il semblerait pertinent de combiner. Malgré les résultats encourageant en faveur d'une protection de la vitamine D sur la dépression en population générale, d'autres études doivent compléter ces travaux pour pouvoir conclure chez les personnes âgées.



## IV. Discussion

### 4.1. Synthèse des principaux résultats

Nous avons exploré des associations entre des composés de l'alimentation et le risque de développer une symptomatologie dépressive en utilisant différentes approches dans une population de personnes âgées de 65 ans et plus de la cohorte 3C suivie jusqu'à 18 ans. Nous avons exploré l'effet des nutriments à la fois à travers les apports alimentaires déclarés par les participants et à travers leurs concentrations plasmatiques, en utilisant une approche par profil prenant en compte l'apport concomitant de multiples nutriments, et une approche individuelle par biomarqueurs nutritionnels dont la relation avec la dépression était peu étudiée. Nous avons pu identifier des profils alimentaires et nutritionnels, et plus spécifiquement, certains biomarqueurs plasmatiques potentiellement bénéfiques dans la prévention de la dépression auprès d'une population âgée :

- i) Une plus forte adhérence au régime méditerranéen était associée à un risque réduit de SD non traitée ou en échec thérapeutique, à la limite de la significativité ;
- ii) Une plus forte adhérence à un profil caractérisé par des apports élevés en magnésium, hydroxybenzaldéhydes, stilbènes, dihydroflavonols, vitamine B6, lignanes, tyrosols, folates, vitamines B3, B5, B1 et proanthocyanidines, était significativement associée à un plus faible risque de développer une SD, quelle que soit la définition de la SD utilisée ;
- iii) Une plus forte adhérence à un profil caractérisé par des apports élevés en monomères de flavanols et théaflavines, caractéristiques des polyphénols du thé, était significativement associée à un plus faible risque de développer une SD, quelle que soit la définition de la SD utilisée ;
- iv) Des niveaux plasmatiques plus élevés de ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales et zéaxanthine - combinée ou non avec la lutéine - étaient significativement associés à de plus faibles risques de développer une SD, quelle que soit la définition de la SD utilisée.

Des liens entre certaines expositions et risque de SD étaient non significatifs : aucune association significative n'était observée entre i) les profils biomarqueurs nutritionnels (basés sur 19 nutriments), ii) la concentration plasmatique en vitamine D, et le risque de SD dans notre échantillon d'étude.

- Approche par profil d'aliments : le régime méditerranéen

Tout d'abord, une plus forte adhérence au régime méditerranéen était associée à un risque réduit de SD à la limite de la significativité dans notre population d'étude, lorsque le traitement antidépresseur n'était pas pris en compte dans la définition de la SD, évoquant un effet protecteur de ce comportement alimentaire sur le risque de développer une SD non traitée ou en échec thérapeutique, c'est-à-dire avec la persistance des symptômes dépressifs malgré l'instauration d'un traitement. Ces résultats suggèrent que l'adoption d'une alimentation de type méditerranéen pourrait limiter la survenue d'une SD chez des individus pour qui l'approche médicamenteuse ne serait pas la meilleure, ou la seule option. Ces



situations, que nous pourrions qualifier de « résistance au traitement » ( $CES-D \geq 16$  malgré un traitement antidépresseur) et de « SD non perçue » ( $CES-D \geq 16$  uniquement sans traitement), sous-tendent l'existence de fortes variabilités individuelles dans les symptômes de la dépression et mériteraient deux explorations approfondies bien distinctes. Par ailleurs, l'interaction entre le régime méditerranéen et la prise d'un traitement antidépresseur n'était pas significative dans les modèles permettant de la tester (SD définie par un score  $CES-D \geq 16$  seul et modèle curvilinéaire, données non présentées), ne suggérant pas de différences d'effets des niveaux d'adhérence au régime méditerranéen sur le risque de développer une SD en fonction de la prise d'un traitement antidépresseur.

Les différences observées de résultats soulignent la pertinence de l'utilisation de définitions alternatives en l'absence de diagnostic disponible de dépression comme dans le cas de la cohorte des 3C. Dans nos travaux, la SD était néanmoins évaluée par un neuropsychologue, et était définie dans nos analyses principales par un seuil  $CES-D \geq 16$  (seuil validé et utilisé dans de nombreuses études) combinée au traitement antidépresseur pour ne pas omettre les cas traités chez qui un traitement antidépresseur serait efficace. De plus, la variation du seuil et de la considération du traitement antidépresseur dans la définition de la SD permettait de limiter le potentiel biais de classement et de renforcer nos conclusions lorsque des résultats d'ampleur similaire étaient observés quelle que soit la définition utilisée. Finalement, l'exploration du score CES-D en continu avec un modèle adapté aux données d'échelle subjective (modèle curvilinéaire) permettait de compléter nos résultats avec une analyse plus précise de toutes les informations disponibles de l'échelle d'évaluation CES-D.

Par ailleurs, l'adhérence au régime méditerranéen était explorée à travers 3 niveaux d'adhérence (faible, modérée et forte), qui pouvaient ne pas distinguer suffisamment les comportements alimentaires des individus expliquant en partie les résultats non significatifs. L'exploration supplémentaires des scores alternatifs utilisés (proposés par Trichopoulou *et al.* et Panagiotakos *et al.*) et du score MEDI-LITE en continu n'avaient pas non plus permis de rapporter de résultats significatifs. Ce n'est pas la 1<sup>ère</sup> étude rapportant des résultats non significatifs, comme pour d'autres événements de santé, qui pourraient potentiellement s'expliquer par une définition en réalité plus complexe du régime méditerranéen (143,315). Pour rappel, l'intérêt grandissant pour le régime méditerranéen date des années 1960, faisant suite à des observations épidémiologiques d'une espérance de vie plus élevée et de prévalences plus faibles de certaines maladies (notamment cardiovasculaires, neurodégénératives et de cancers) dans les populations du bassin méditerranéen (147). Aujourd'hui et depuis 2010, la « diète méditerranéenne » est inscrite au patrimoine culturel immatériel de l'humanité par l'UNESCO, combinant son patrimoine diététique et culturel. Cette reconnaissance souligne, en plus de l'alimentation traditionnelle de cette région, l'intégration de la dimension sociale et conviviale des repas (collectifs, autour d'événements festifs), du respect de la biodiversité (privilégiant les produits frais et de saison) et des activités traditionnelles et artisanales (notamment la pêche et l'agriculture). L'activité physique joue aussi un rôle central, accordant à la « diète méditerranéenne » une définition se rapprochant d'un mode

de vie sain global plutôt que d'un simple régime (**Figure 32**) (315,316). Cependant, les scores existants pour estimer l'adhérence au régime méditerranéen, comme le MEDI-LITE dans notre étude, prennent uniquement en compte la dimension « alimentation » dans sa définition. Ainsi, l'adhérence au régime méditerranéen n'était peut-être pas suffisante pour prévenir le risque de SD, et suggérerait d'explorer la diète méditerranéenne à partir d'une définition plus globale d'un mode de vie sain, prenant en compte l'ensemble de ses dimensions.

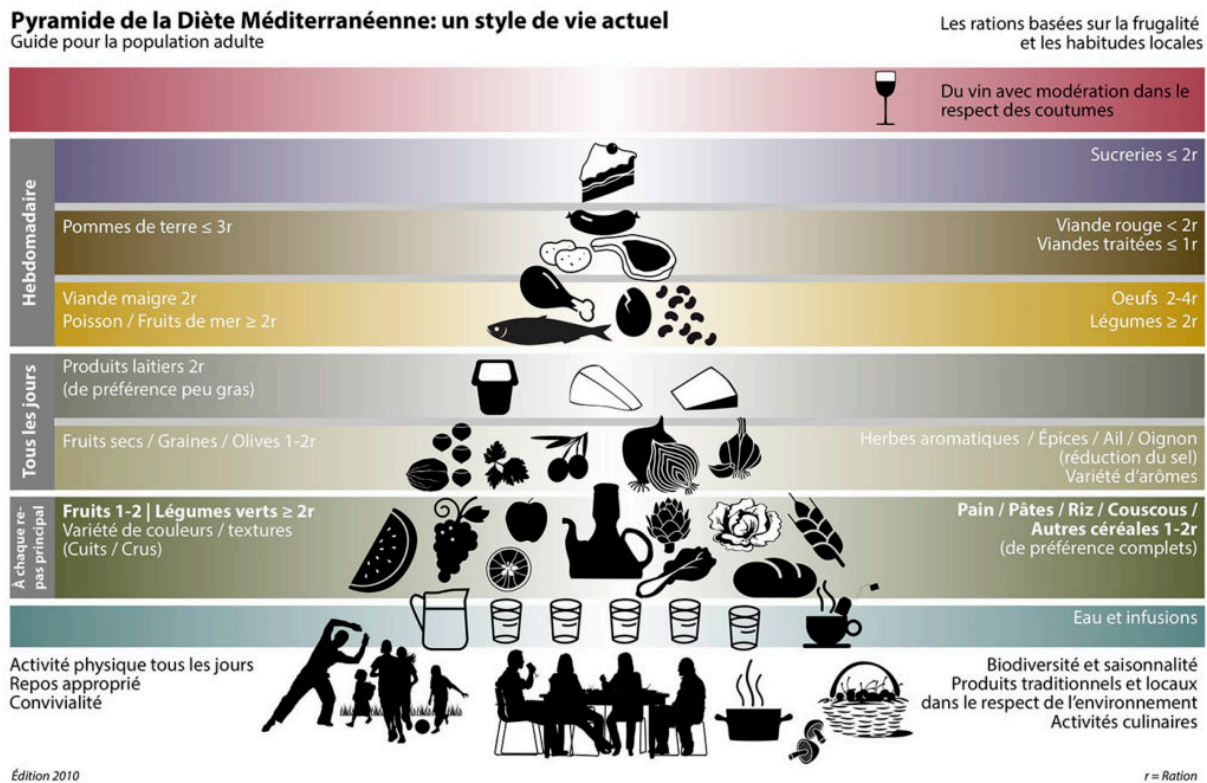


Figure 31 : Représentation consensuelle pyramidale de la "diète méditerranéenne", 8ème congrès international sur la diète méditerranéenne, Barcelone, 2010.

De plus, le régime méditerranéen prend en compte la consommation de grands groupes d'aliments dont le nombre varie en fonction des définitions (9 selon le score MEDI-LITE ou 11 selon le score proposé par Panagiotakos *et al.*), alors que d'autres aliments (épices, arômes, fruits à coques) ou boissons (thé ou café) ont de potentiels effets protecteurs sur le risque de dépression, comme certaines études l'ont observé, notamment chez des personnes âgées (176,179–183).

Enfin, l'adhérence au régime méditerranéen était estimée une seule fois au début de l'étude, comme l'ensemble de nos expositions nutritionnelles, induisant un potentiel biais de mesure. En effet, nous avons émis l'hypothèse que les consommations alimentaires d'une journée (rappel des 24 heures), d'une semaine ou d'un mois (FFQ), reflètent les habitudes alimentaires d'une vie entière (ou du moins, du temps de suivi dans la cohorte). Certaines expériences de vie peuvent survenir, particulièrement chez des personnes âgées (par exemple l'institutionnalisation ou la perte du conjoint) et entraîner des changements des habitudes de vie, incluant le comportement alimentaire. Néanmoins, Pelletier *et al.* ont

mené une étude sur la population bordelaise de 3C à 10 ans de suivi et avaient globalement rapporté une stabilité dans les habitudes alimentaires à travers l'adhérence au régime méditerranéen (317). Plus précisément, en se basant sur 146 participants de la 5<sup>ème</sup> visite à 10 ans de suivi, les auteurs observaient que les faibles et forts adhérents au régime méditerranéen (selon le MedDietScore de Trichopoulou *et al.*) avaient des consommations moyennes de légumineuses, fruits, légumes, poisson, alcool et viandes (évaluées par des FFQ) similaires aux différents temps de suivi (au début de l'étude, à 4 et 7 ans de suivi). Ainsi, cette étude rapportait des habitudes alimentaires constantes pour le groupe au fil du temps dans un échantillon de la population de 3C Bordeaux.

Finalement, ces résultats s'ajoutent à la littérature existante encore non concluante sur la relation entre régime méditerranéen et risque de dépression chez les personnes âgées et méritent d'être complétés par d'autres études mécanistiques, dont une exploration approfondie des mécanismes sous-jacents pouvant expliquer l'implication potentielle du régime méditerranéen sur la SD traitée ou non. Ces résultats incitent également à étudier d'autres profils plus complets (prenant en compte des aliments/nutriments supplémentaires aux potentiels effets antidépresseurs) en relation avec le risque de dépression, comme l'étude de profils nutritionnels.

- Approche par profil nutritionnels

#### Profil « mixte »

L'étude de profils nutritionnels nous a permis de mettre en évidence 4 profils distincts, dont un profil « mixte » caractérisé en de multiples nutriments, associé à un risque significativement réduit de SD. Une description des caractéristiques des individus adhérant le plus à ce profil par rapport à ceux y adhérant le moins confirmait par ailleurs cette notion de « mixité » autant à travers les nutriments que les habitudes alimentaires des individus : les plus forts adhérents consommaient plus de légumineuses, de crudités, de produits céréaliers, de pommes de terre, de viandes, de charcuterie, de poissons, de produits laitiers, de café et de vin. Certains de ces aliments, tels que les viandes et la charcuterie, ne sont pourtant pas connus comme bénéfiques pour la santé et ne sont généralement pas promus au sein des régimes « sains » tel que le régime méditerranéen. Par ailleurs, tous ces groupes d'aliments davantage consommés par les plus adhérents à ce profil traduisent une certaine diversité, et peuvent interroger sur le lien entre la diversité alimentaire et le risque de développer une dépression. Des scores de diversité alimentaire ont par ailleurs déjà été proposés, notamment le Dietary Diversity Scale (DDS), qui a été utilisé dans l'étude récente de Dong *et al.* sur l'association bidirectionnelle entre diversité alimentaire et dépression. Basée sur 22 385 femmes Chinoises adultes, les auteurs concluaient que la diversité alimentaire (estimée par le DDS) prédisait moins de symptômes dépressifs et inversement, que les femmes atteintes de dépression prédisaient une moindre diversité alimentaire (318). À notre connaissance, aucune étude n'a été menée chez des personnes âgées avec un score adapté à cette population vieillissante. Des travaux récents menés dans notre équipe ont justement abouti à la

proposition d'un score de diversité alimentaire sain pour les personnes âgées en France : le score ORCHID. Ce score est en cours d'adaptation aux données disponibles dans la cohorte des 3C et pourra être utilisé par la suite en relation avec la dépression pour confirmer et renforcer nos résultats (319). Ce score a plus précisément été développé sur les concepts d'adéquation et de modération à partir des recommandations nutritionnelles françaises pour les personnes âgées (de 2021), en se basant sur l'occurrence (plutôt que la quantité) de consommation de 20 groupes d'aliments. D'un côté, si les recommandations françaises préconisent la consommation d'un groupe d'aliment, le nombre d'occurrence est multiplié par une note positive dépendante de la recommandation, comme c'est le cas pour les groupes alimentaires « poissons gras », « poissons maigres et crustacés », « légumes », « noix », « produits complets », « légumineuses », « fruits » (note de 2) et « volaille et lapin », « fromage », « lait et produits laitiers frais », « œufs », « produits céréaliers raffinés » (note de 1) et « huiles » (note qui dépend des huiles utilisées). D'un autre côté, si les recommandations françaises limitent la consommation d'un groupe d'aliment, comme c'est le cas pour les groupes « jambon cuit », « autre charcuterie », « autres viandes », « beurre/margarine/ crème fraîche », « produits apéritifs salés », « produits sucrés », « boissons sucrés dont jus », un seuil était fixé, qui déterminait l'attribution d'une note négative spécifique à chaque groupe. Les auteurs ont par ailleurs mis l'accent sur les aliments riches en protéines afin de pouvoir proposer un outil adapté aux personnes âgées, pour lesquelles le risque de dénutrition protéique est important. Les seuils et notes de chaque groupe alimentaire étaient définis par un groupe d'expert et sont détaillés dans l'article original (319).

Précédemment, les données alimentaires de la cohorte 3C ont aussi été étudiées plus spécifiquement à travers des profils d'aliments définis *a posteriori* (266). En effet, une analyse transversale conduite auprès de 1 724 participants bordelais (dont 37,5 % d'hommes) avait permis d'identifier 5 clusters alimentaires à partir de 20 groupes d'aliments pour chaque sexe. Une étude plus récente menée par Chuy *et al.* à laquelle j'ai contribué (non publiée) a examiné l'association entre les clusters identifiés *a posteriori* et le risque de développer une SD sur la population d'étude de 3C Bordeaux suivie pendant 15 ans. Il a été observé qu'appartenir aux clusters « petites mangeuses » et « charcuterie et féculents » chez les femmes était associé à des risques plus élevés de développer une SD par rapport aux participants du cluster « sain » dans cette analyse. Les apports nutritionnels de chaque cluster avaient été comparés à ceux du cluster « sain » : les femmes du cluster « petites mangeuses » avaient de plus faibles apports en tous les nutriments (excepté en acides gras myristique, rétinol, vitamines B12 et D), et celles du cluster « charcuterie et féculents » avaient des apports plus élevés en tous les acides gras, rétinol, vitamine B2, B3, B5, B6, B12, D, en sodium et en fer, et des apports plus faibles en  $\beta$ -carotène, vitamines B1, B9, C, potassium, calcium et zinc (article présenté en **Annexe VI**). Ces résultats chez les femmes sont concordants avec ceux concernant notre profil nutritionnel « mixte » caractérisé par de multiples nutriments. L'ensemble des polyphénols et des caroténoïdes n'étaient cependant pas intégrés dans les nutriments décrits dans cette étude. De plus, les clusters avaient été identifiés à partir d'une combinaison

de 2 méthodes, comprenant la méthode des k-moyennes, et la méthode de classification hiérarchique, en se basant sur les consommations hebdomadaires de 20 groupes alimentaires recueillis par le FFQ. Brièvement, ces deux méthodes de clustering (ou classifications non supervisées) ont pour objectif d'obtenir des groupes homogènes qui se différencient les uns des autres autant que possibles. Le clustering va donc permettre de regrouper des individus similaires au sein de différents groupes (un individu appartient à un seul groupe), tandis que l'ACP, que nous avons utilisée, réduit le nombre de variables en créant de nouvelles variables (ou composantes, correspondant à des scores) qui en synthétisent plusieurs (un individu a un score pour chaque composante) (266,285,288,289). Ainsi, ces deux méthodes sont pertinentes pour réduire un ensemble de données de large dimension, dont le choix peut être orienté par l'objectif de l'étude. Cependant, les différences de méthodes utilisées pour identifier des profils limitaient la comparabilité entre les clusters protecteurs identifiés par Chuy *et al.* - uniquement chez les femmes - et notre profil « mixte ».

#### Profil d'apport en polyphénols

Dans notre étude spécifique sur les polyphénols, un profil caractérisé par des apports élevés en monomères de flavanols et théaflavines était associé à un risque significativement réduit de développer une SD. Par ailleurs, parmi les profils nutritionnels identifiés sur l'ensemble des 40 nutriments d'intérêt, un profil similaire était plus précisément caractérisé par des apports élevés en zinc, théaflavines et monomères de flavanols. La différence majeure entre ces profils est la présence de zinc, non considéré dans la constitution des profils de polyphénols. Pour rappel, en utilisant une approche par profil nous prenons en compte les corrélations et effets synergiques, mais aussi antagonistes, qui nous semblaient pertinentes dans l'étude de nutriments qui sont apportés ensemble dans l'alimentation globale. Par exemple, des différences d'absorption pourraient survenir lorsque des composés phénoliques sont apportés en même temps que certains métaux, comme des études l'ont déjà identifiées pour le fer, suggérant que l'absorption du fer serait limitée par les composés du thé et du vin (320–322). La littérature sur la bioaccessibilité du zinc est pauvre : une seule étude *in vitro* a été identifiée, dans laquelle des chercheurs se sont spécifiquement intéressés au transport du fer et du zinc, lorsqu'ils sont consommés en même temps que certains polyphénols (323). D'un côté, les auteurs observaient que trois différentes sources de polyphénols, l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), un extrait de thé vert et un extrait de pépins de raisin, avaient toutes des effets limitant sur le transport et l'absorption du fer. D'un autre côté, seul l'extrait de pépins de raisin (riche en monomères de flavanols et en proanthocyanidines) limitait le transport et l'absorption du zinc. Cependant, cette étude a exploré l'effet des polyphénols sur l'absorption du zinc, et pas l'effet du zinc sur l'absorption des polyphénols. En effet, nous suggérons un potentiel effet limitant du zinc sur l'absorption des polyphénols pour expliquer nos résultats non concordants entre les deux profils. D'autres études doivent donc être conduites pour mieux comprendre nos résultats et les interactions entre nutriments.

Finale­ment, nous avons identi­fié un profil d'apport en polyphé­nols comme poten­tiel­le­ment protecteur du risque de déve­lop­per une SD, qui était caracté­ri­sé par les mono­mères de flavanols et les théaflavines, deux classes de polyphé­nols caracté­ri­stiques du thé. Cepen­dant, nous n'avons pas observé d'association spécifique entre la consommation de thé et le risque de SD. En effet, les profils nutritionnels identi­fiés ne peuvent pas être réduits à un seul aliment ou une seule boisson : ils représentent des combinaisons plus complexes de nutriments - polyphé­nols dans cette étude, additionnés aux acides gras, vitamines, minéraux et caroténoïdes dans l'étude de profils de l'ensemble des nutriments – justifiant une fois encore l'intérêt d'utiliser une approche par profil dans l'étude de composés nutritionnels qui sont co-ingérés ensemble.

### Profils caracté­ri­és par des acides gras omé­ga-3

Dans l'analyse des 40 nutriments d'intérêt, le dernier profil nutritionnel retenu était caracté­ri­sé par des apports élevés en EPA, DHA et vitamine D, qui sont notamment caracté­ri­stiques de la consommation de poisson gras, et n'était pas associé signifi­ca­ti­ve­ment au risque de SD. Selon les données de la littérature, il était attendu qu'une plus forte adhérence à ce profil soit associée à un moindre risque de SD. Dans mon approche par profils de biomarqueurs nutritionnels plasmatiques, le profil caracté­ri­sé par les plus fortes concentrations d'EPA et de DHA, n'était pas non plus associé signifi­ca­ti­ve­ment au risque de SD (comme d'ailleurs aucun des autres profils plasmatiques). Ceci confirme en partie les résultats observés avec les profils alimentaires riches en acides gras omé­ga-3 et en vitamine D, mais d'autres pistes pourraient aussi expliquer la non concordance avec la littérature sur le sujet.

Tout d'abord, les résultats non signifi­ca­ti­fs pourraient aussi en partie se justifier par la perte de puissance statistique dans cette analyse due à l'exclusion des individus ayant une donnée manquante sur un nutriment d'intérêt plasmatique. En effet, lorsque les données manquantes des nutriments plasmatiques étaient remplacées à l'aide d'une méthode d'imputation multiple, une association signifi­ca­ti­ve était observée entre un profil caracté­ri­sé par des acides gras polyinsaturés omé­ga-3 (DHA, EPA et DPA) et un risque réduit de déve­lop­per une SD. Certes, ces acides gras polyinsaturés omé­ga-3 à longue chaîne sont caracté­ri­stiques d'une consommation de poisson gras, mais dans l'étude des statuts circulants, les niveaux plasmatiques en ces acides gras peuvent également refléter l'apport en acide gras précurseur des omé­ga-3, l' $\alpha$ -linolé­nique (LA), qui est retrouvé dans d'autres sources alimentaires comme certains végétaux et huiles végétales (colza et noix) (188). En effet, la variabilité de ces apports peut potentiellement provenir de la consommation de ces aliments et expliquer les différents résultats obtenus entre le profil alimentaire « EPA, DHA et vitamine D » et le profil plasmatique « DHA, EPA et DPA ».

De plus, au sein de la cohorte des 3C, une description des consommations de grands groupes d'aliments nous a permis de mettre en évidence que les participants consommaient presque tous du poisson : sur 1 755 participants ayant remplis le FFQ au 1<sup>er</sup> suivi, la consommation moyenne de poisson était de 2,9 portions (+/- 1,8) par semaine et seulement 11 % des individus déclaraient ne jamais en consommer. La

consommation de poisson, et donc potentiellement, le profil de consommateurs de poisson (EPA+DHA+Vitamine D), ne présentait peut-être pas suffisamment de variabilité dans notre population d'étude pour contraster les individus, expliquant potentiellement les résultats non significatifs concernant ce profil et son association au risque de SD.

Enfin, une dernière piste concernerait l'implication du traitement antidépresseur : dans une étude transversale menée sur l'échantillon bordelais de 3C (n=1 390), les auteurs observaient une interaction significative entre la concentration en EPA plasmatique et la prise d'un traitement antidépresseur et concluaient que les taux d'EPA plasmatiques étaient inversement associés à la sévérité de la dépression (score CES-D), et particulièrement plus chez les participants sous antidépresseurs (324). De notre côté, nous n'avons cependant pas observé d'interaction significative entre les différents profils identifiés, notamment le profil plasmatique marqué par les acides gras oméga-3, et la prise d'un traitement antidépresseur dans les analyses permettant de l'explorer (SD définie par le score CES-D $\geq$ 16 et score CES-D exploré en continu). Il est certes, difficile d'extrapoler les résultats de cette étude transversale sur une interaction entre un seul acide gras oméga-3 et le traitement antidépresseur, à nos résultats d'un profil caractérisé par plusieurs acides gras oméga-3, mais cela justifierait une exploration approfondie de l'implication du traitement antidépresseur dans la relation entre ces nutriments et la SD.

Enfin, une description globale des caractéristiques socio-démographiques de la population de 3C au début de l'étude indiquait un potentiel biais de sélection, appelé biais du « volontaire sain » comme rencontré dans la majorité des cohortes. Notre population appartenait à un niveau socio-économique plutôt élevé et présentait un meilleur état de santé général et cognitif que la population générale française de plus de 65 ans (263). Notre population d'étude était donc possiblement trop homogène pour mettre en évidence des associations sur certains déterminants. Cependant, ce biais de sélection était lissé avec le temps, comme Tabue-Taguo *et al.* l'avaient souligné à travers une comparaison de certaines caractéristiques sociodémographiques et médicales entre un échantillon de 630 participants de 3C Bordeaux présents à 10 ans de suivi et la population bordelaise de même âge, sexe, résidence et mode de vie (325).

- Approche par biomarqueur plasmatique

Dans un dernier temps, nous avons exploré plus spécifiquement certains biomarqueurs plasmatiques, tels que les caroténoïdes et la vitamine D.

#### Caroténoïdes plasmatiques

Tout d'abord, notre étude sur l'association entre caroténoïdes plasmatiques et risque de SD est, à notre connaissance, l'unique étude prenant en compte les lipides dans la mesure des caroténoïdes plasmatiques, donc au plus proche de leur biodisponibilité (135). Ainsi, les ratios lipidiques plasmatiques plus élevés de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales et zéaxanthine étaient

significativement associés à des risques réduits de développer une SD, quelle que soit la définition de la SD utilisée. Quelques études épidémiologiques en faveur d'un effet protecteur de la zéaxanthine (plasmatique ou estimé par recueil alimentaire) sur le risque de dépression ont été identifiées dans la littérature, mais ces dernières se basaient sur des populations d'adultes, ou exclusivement féminines ou masculines (326–331). Nous avons également pu identifier deux essais cliniques qui se sont intéressés aux potentiels effets d'une complémentation de xanthophylles, et plus précisément de lutéine et zéaxanthine combinées, sur l'humeur. Parmi ces deux essais, un seul mettait en évidence un potentiel effet protecteur : auprès de 59 jeunes adultes sains (âgés de 18 à 25 ans), une complémentation de 12 mois de zéaxanthine, méso-zéaxanthine et lutéine (13 ou 27 mg en fonction du bras de l'essai) était associée à une diminution des symptômes dépressifs évalués par la BDI, mais pas dans le groupe placebo (257). Le second essai clinique examinait plus précisément l'effet thérapeutique d'une complémentation de 10 mg de lutéine et de 2 mg de zéaxanthine pendant 6 mois sur les troubles de l'humeur évalués par le questionnaire POMS chez 90 individus ayant des plaintes cognitives (âgés de 40 à 75 ans), mais les auteurs n'observaient pas d'amélioration significative du score POMS (258). D'autres études et essais de complémentation doivent donc être menés auprès de populations âgées pour permettre de conclure.

Néanmoins, comme pour l'estimation des apports nutritionnels, les valeurs de biomarqueurs plasmatiques pouvaient être biaisées puisqu'une unique prise de sang avait permis de mesurer ces valeurs, en faisant l'hypothèse que cette mesure unique reflétait le statut nutritionnel des individus au cours de leur vie entière. Toutefois, une prise de sang avait été réalisée dans un sous-échantillon de la cohorte à 10 ans, permettant d'estimer à nouveau certains biomarqueurs plasmatiques dont les caroténoïdes. Nous avons réalisé des comparaisons de moyenne de chaque caroténoïde plasmatique à partir de test de student et aucune différence significative n'était observée, suggérant également une constance des statuts circulants de caroténoïdes dans l'ensemble (au niveau du groupe). De plus, afin de limiter le potentiel biais de mesure introduit par les différences de consommation au cours de l'année, nous avons contrôlé les modèles statistiques en ajustant sur la saison de la prise de sang.

#### Vitamine D plasmatique

Finalement, l'exploration de l'effet de la vitamine D plasmatique sur le risque de SD n'a pas révélé d'association significative, suggérant que la vitamine D ne suffisait peut-être pas à elle seule à expliquer le développement d'une SD. Il est tout de même pertinent de noter que la catégorisation des statuts en 25(OH)D selon les définitions de l'OMS indiquait que seulement 17,6 % de l'échantillon avaient un taux normal de vitamine D ( $\geq 20$  ng/mL), 22,8 % avaient une déficience ( $< 10$  ng/L) et 59,6 % une insuffisance (10-20 ng/L), limitant la puissance statistique et le nombre de cas de SD dans chaque catégorie. De nombreuses études ont montré des bénéfices de la vitamine D sur la santé globale et sur de nombreuses maladies, tout en soulignant les carences en vitamine D des populations âgées (332,333).



Aujourd'hui, des suppléments en vitamine D (qui se différencient des compléments alimentaires par leurs doses plus importantes) sont communément prescrits chez les personnes âgées en réponse à ces constats et depuis 2021, un rapport de l'HAS valide son remboursement dans le traitement du déficit en vitamine D, notamment du sujet âgé (334). Cependant, dans notre étude, le dosage plasmatique de la vitamine D a eu lieu en 1999-2000, bien avant la mise en place de telles mesures (et la consommation spontanée de compléments alimentaires ou suppléments chez les seniors). Par ailleurs, les conclusions des ECR thérapeutiques menés sur la dépression à partir de la vitamine D ne sont pas tous concordants en population âgée, comme Park *et al.* l'avaient conclu à partir du regroupement de 7 ECR menés auprès de personnes âgés de 60 ans et plus (219).

## 4.2. Perspectives

L'ensemble de ces résultats enrichit la littérature et permet de guider de futures études épidémiologiques, qui pourront également aiguiller la conception d'essais cliniques préventifs sur la dépression. Dans cette partie, nous détaillerons les perspectives de ces travaux en 3 axes distincts : les perspectives de recherche (les études qui pourraient compléter ces résultats), de santé publique (les potentielles applications avec les études d'interventions et les recommandations) et industrielles (l'intégration au sein de nutraceutiques).

- De recherche

Tout d'abord, comme nous l'avons déjà brièvement abordé, des travaux chez les personnes âgées ont abouti récemment à la proposition et à la validation d'un score de diversité alimentaire, le score ORCHID, justifiant son utilisation par le fait qu'une alimentation diversifiée serait bénéfique pour la santé (319). Dans nos travaux, le profil nutritionnel « mixte » associé à un moindre risque de dépression était caractérisé par un apport élevé en de multiples nutriments, approchant un profil alimentaire diversifié, comme nous avons pu le constater, par une description des habitudes alimentaires des individus adhérents à ce profil, suggérant d'adopter un régime varié pour prévenir la dépression. Le score ORCHID pourrait ainsi être estimé auprès de la population de 3C Bordeaux et l'association entre une plus grande diversité alimentaire mesurée à partir de ce score et le risque de dépression permettrait d'enrichir et de renforcer nos résultats. D'ailleurs, le score ORCHID met en avant les besoins spécifiques de la population âgée qui est plus à risque de dénutrition, en « pénalisant » les groupes d'aliments dont les recommandations françaises préconisent de limiter la consommation qu'à partir de certains seuils de consommation.

Aussi, certains de nos résultats, comme d'autres études, suggèreraient une potentielle implication des traitements antidépresseurs dans la relation entre des expositions nutritionnelles et le risque de SD, justifiant une exploration plus approfondie de cette relation (203,324). En effet, par exemple, une interaction entre l'EPA plasmatique et le traitement antidépresseur a déjà été observée dans une étude transversale de l'échantillon bordelais de 3C, suggérant que des niveaux plasmatiques plus importants d'EPA étaient associés à une moindre sévérité de SD (estimée par le score CES-D), et de manière plus importante chez les individus sous antidépresseur (324). Aussi, une meilleure réponse thérapeutique au Citalopram (traitement antidépresseur ISRS de référence) a été mise en évidence dans un ECR (B-VITAGE) mené chez des personnes âgées suivies pendant 1 an, lorsqu'il était combiné avec une complémentation en B6 (25mg/jour), B9 (2mg/jour) et B12 (0,5mg/jour) (203). De plus, les personnes âgées seraient davantage résistantes aux traitements antidépresseurs par rapport aux adultes plus jeunes, il serait ainsi intéressant de déterminer les potentiels rôles des nutriments dans cette relation (92). Par ailleurs, les traitements antidépresseurs sont divisés en différentes sous-classes en fonction de leur mode d'action et une analyse plus détaillée de ces sous-classes pourrait également être menée, à la place de la prise en compte globale des traitements antidépresseurs, dans l'étude de cette relation.

De plus, l'exploration d'une association réciproque potentielle de l'influence de la dépression sur les apports alimentaires et nutritionnels est la suite logique de ce travail. En effet, nous avons exploré l'effet des expositions nutritionnelles sur le développement d'une SD à partir d'une mesure des expositions nutritionnelles au début de l'étude et de mesures répétées de SD tout au long du suivi en nous basant sur l'hypothèse d'une relation unidirectionnelle. Cependant, un biais de causalité inverse est potentiellement présent dans nos travaux : les comportements alimentaires pourraient être le reflet d'une SD sous-jacente. Il convient de noter que ce biais a potentiellement été limité par l'exclusion systématique des cas prévalents de SD et des individus ayant des antécédents de SD lors de la sélection de nos échantillons d'étude. Or, la SD, comme d'autres maladies chroniques (par exemple un cancer), pourrait être un processus latent, d'évolution lente, dont les signes et symptômes cliniques apparaîtraient bien après le début physiopathologique réel de la maladie. De plus, la dépression est une maladie complexe qui impacte tous les aspects de la vie quotidienne et dont certaines caractéristiques sont directement liées à l'alimentation. En effet, certains symptômes spécifiques de la dépression impliquent des troubles de l'alimentation que l'on retrouve dans la définition de l'EDC du DSM V : « des troubles de l'appétit ou pertes/gains de poids significatifs sans suivre de régime ». L'exploration des trajectoires de consommations alimentaires individuelles, par exemple en fonction de la SD à chaque suivi, pourrait potentiellement apporter quelques éclaircissements à cette relation bidirectionnelle, et serait l'objectif principal de la suite de ces travaux.

Enfin, Dartigues *et al.* avaient mené une étude chez les participants bordelais de 3C à 10 ans de suivi, et s'étaient spécifiquement intéressés à la co-occurrence de conditions médicales et psycho-sociales liées à l'âge parmi les suivantes : fragilité physique, troubles cognitifs et démence, dépendance, symptômes dépressifs, polymédication, maigreur, chutes, déficit sensoriel, isolement social et incontinence (335). Une méthode de réduction de dimension avait été réalisée sur ces conditions et permis d'identifier 3 dimensions : une 1<sup>ère</sup> dimension qualifiée de « dégradation », une 2<sup>nd</sup>e dimension « vasculaire » et une 3<sup>ème</sup> dimension « psychosociale ». Cette dernière dimension était notamment caractérisée positivement par l'isolement, la dépression et l'ostéoporose, et négativement par la démence et la dépendance aux activités de la vie quotidienne. Ces résultats mettent en avant la complexité de la prévention et/ou de la prise en charge de maladies co-occurentes chez la personne âgée et suggèrent notamment d'étudier des multimorbidités spécifiques plutôt qu'un évènement de santé de manière isolée.

- De santé publique

L'ensemble de ces résultats souligne le lien existant entre l'alimentation et la dépression chez les personnes âgées, et propose ainsi quelques pistes nutritionnelles pour prévenir la dépression, qui s'ajoutent aux autres facteurs protecteurs identifiés de dépression. La dépression est d'origine multifactorielle et, comme nous l'avons souligné dans l'étude de l'association entre la vitamine D circulante et le risque de dépression, l'approche par un seul déterminant n'est peut-être pas suffisante

pour prévenir la dépression de la personne âgée. La prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque et facteurs protecteurs connus (avec suffisamment de preuve) pourrait être une suite à ces travaux. En effet, il semblerait pertinent de proposer un score de risque de dépression adapté à une population âgée pour identifier les individus les plus à risque. Par ailleurs, des scores de risque ont déjà été proposés pour la maladie d'Alzheimer (comme le LIBRA), construits en pondérant les facteurs de risque et les facteurs protecteurs, qui sont ensuite cumulés et permettent d'estimer un score global prédictif de la maladie d'Alzheimer prenant en compte la multifactorialité de la maladie. Plus précisément, le LIBRA est un score développé en 2015 par un consensus d'experts prenant en compte 12 déterminants de la maladie d'Alzheimer identifiés à partir d'une revue de la littérature : 9 facteurs de risque incluant les maladies coronariennes, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, la dépression, l'obésité, le tabagisme, la sédentarité et les maladies rénales, et 3 facteurs protecteurs incluant une consommation d'alcool faible à modérée, une activité cognitive élevée et une alimentation saine. Ce score a été plus récemment adapté à une population âgée, en excluant les facteurs de risque d'obésité et d'hypertension, car ces derniers étaient essentiellement considérés comme des facteurs de risque majeurs à l'âge adulte (336,337). Ainsi, un score de risque adapté à la dépression permettrait de cibler des actions de prévention personnalisées, en s'appuyant sur les facteurs modifiables, comme l'alimentation : par exemple, des ateliers de prévention adressés aux populations âgées, avec pour thématique l'alimentation (consommation diversifiée), la pratique d'une activité physique et des activités sociales, pourraient ainsi être mis en place dans le but de limiter le développement de la dépression, ou le recours au traitement, en ciblant des populations potentiellement plus à risque.

Une étude interventionnelle (étude PREDIMED) a été identifiée sur le thème nutrition-dépression chez des personnes âgées à risque cardiovasculaire élevé, combinant plusieurs axes de promotion d'une alimentation de type méditerranéenne. Cette étude était un essai multicentrique, contrôlé, randomisé, réalisé auprès de 3 923 personnes âgées de 55 à 80 ans à risque cardiovasculaire élevé suivies pendant 3 ans. Les individus étaient assignés à un groupe dans lequel leur était proposé une intervention éducative pour promouvoir un régime pauvre en lipides (groupe contrôle), une intervention éducative visant à promouvoir le régime méditerranéen par la mise à disposition d'un litre d'huile d'olive par semaine dans le 2<sup>nd</sup> groupe, ou de 30g d'une variété de noix quotidiennement (groupe 3). Cet essai démontrait une association inverse significative lorsque la population était réduite aux participants atteints d'un diabète de type 2 (51 % de l'échantillon d'étude initial) : après 3 ans de suivi, les participants du dernier groupe (régime méditerranéen + noix) avait un risque plus faible de développer une dépression (diagnostiquée et/ou traitée) par rapport au groupe contrôle (régime pauvre en graisse) (HR=0,79, IC à 95 %=[0,36-0,98], p=0,04) (338). Cet essai d'intervention conclut en faveur d'un effet protecteur du régime méditerranéen combiné à un apport de noix, une grande source d'oméga-3 végétale, sur le risque de développer une dépression dans cette population. Ces résultats sont très intéressants et les mécanismes sous-jacents dans cette population spécifique, une population âgée

diabétique (qui a potentiellement déjà appliquée les règles hygiéno-diététiques de 1<sup>ère</sup> ligne proposée face au diabète), doivent être explorés pour mieux les comprendre. Un essai similaire pourrait être mené sur une population de personnes âgées saines, promouvant une alimentation mixte en accord avec nos résultats afin de les confirmer.

Une autre manière d'agir sur les comportements alimentaires des individus serait de promouvoir des recommandations nutritionnelles ciblant la santé mentale. Au Canada, un travail de recherche dans la littérature mené par la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (WFSBP) et le Réseau canadien pour le traitement de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) a abouti à la proposition de recommandations concernant les produits nutraceutiques (à base de nutriments) et « phytoceutiques » (à bases de plantes) pour le traitement des troubles psychiatriques (339). Les auteurs recommandaient notamment en traitement d'appoint de la dépression unipolaire : les acides gras oméga-3 (et « provisoirement » les probiotiques et le zinc) du côté des nutraceutiques, et l'extrait de millerpertuis perforé (et « provisoirement » le saffran et le curcuma) du côté des phytoceutiques. Cependant, à notre connaissance, aucune recommandation n'existe pour la prévention des troubles mentaux et plus spécifiquement de la dépression en France. La proposition de recommandations alimentaires est d'autant plus pertinente qu'il a été mis en évidence dans la littérature que les individus âgés adhéraient davantage aux recommandations nutritionnelles et à une diversification de leur alimentation par rapport aux adultes plus jeunes (142,340).

- Industrielles

Enfin, plusieurs facteurs rentrent en compte dans l'alimentation et les individus âgés n'ont pas les mêmes besoins nutritionnels et capacités d'ingestion que les plus jeunes. Les recommandations nutritionnelles sont globales, généralement adressées aux adultes et ne sont donc pas toujours applicables à la population âgée. Par exemple, le bol alimentaire n'est pas le même entre un jeune adulte et une personne âgée et certaines recommandations nécessitent des apports quantitatifs très importants voire inatteignables pour une personne âgée, de petite corpulence, avec peu ou pas d'appétit. Les compléments alimentaires sont des sources concentrées de nutriments et représentent ainsi une offre intéressante pour pallier à ces inégalités. De plus, la modification des comportements alimentaires par des recommandations souvent théoriques et difficiles à mettre en place dans la pratique, n'est potentiellement qu'un idéal et ne représente peut-être pas le meilleur axe préventif chez des personnes âgées dont les habitudes alimentaires sont ancrées depuis longtemps. Le complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation diversifiée mais, comme son nom l'indique, est additionnel, ce qui le rend potentiellement plus acceptable que des changements de comportements alimentaires plus globaux.

Face à la dépression, la création d'une formulation intégrant les nutriments protecteurs, au sein d'un même complément alimentaire, permettrait ainsi de proposer une alternative dans le but de prévenir un

état dépressif, en complétant l'alimentation d'une personne âgée qui ne pourrait pas atteindre les besoins nutritionnels par l'alimentation seule. Par ailleurs, ces travaux entrent dans le cadre du projet d'envergure SBF, dont les objectifs épidémiologiques sont de déterminer des « cocktails » de nutriments adaptés à l'individu, en prévention de la dépression ou de maladies apparentées, avec à la fois l'identification de nutriments d'intérêt (i.e. qualité) et la définition des quantités optimales de chaque nutriment identifié dans le cocktail. Ainsi, les résultats de ces travaux devront être complétés et confirmés par d'autres études épidémiologiques pour déterminer les quantités nécessaires des nutriments prometteurs dans la prévention de la SD, et pourraient orienter sur les potentiels ingrédients à intégrer dans une formulation nutraceutique ciblant la prévention de la dépression.

### 4.3. Conclusion

La dépression est un problème majeur de santé publique, particulièrement chez les personnes âgées. L'alimentation est un potentiel axe préventif pour contrer son installation et nos travaux ont notamment permis d'enrichir la littérature sur la thématique et de proposer de nouveaux arguments en ce sens. Ainsi, à partir d'échantillons avoisinant 1 000 personnes âgées de 65 ans et plus de la cohorte 3C suivies entre 15 et 18 ans, nous avons pu mettre en évidence plusieurs déterminants alimentaires et nutritionnels potentiellement protecteurs du risque de développer une SD : i) un profil nutritionnel caractérisé par des apports élevés en magnésium, hydroxybenzaldéhydes, stilbènes, dihydroflavonols, vitamine B6, lignanes, tyrosols, folates, vitamines B3, B5, B1 et proanthocyanidines, approchant une alimentation « mixte » ; ii) un profil caractérisé par des apports en monomères de flavanols et théaflavines, des polyphénols provenant du thé ; et iii) des niveaux plasmatiques plus élevés de ratios lipidiques de caroténoïdes totaux, xanthophylles totales et zéaxanthine, dont les principales sources alimentaires connues sont les fruits jaunes/orange (pêches et abricots) et les légumes à feuilles vertes (épinards, choux et salades), mais également le jaune d'oeuf. Par ailleurs, un potentiel effet protecteur était également observé entre une adhérence plus élevée au régime méditerranéen et le risque de SD non traitée à la limite de la significativité, mettant en lumière les variabilités individuelles dans l'expression des symptômes dépressifs et dans la réponse aux traitements antidépresseurs. Ces résultats suggéreraient ainsi de proposer des pistes adaptées et personnalisées pour prévenir la survenue de la dépression chez le sujet âgé. L'ensemble de ces travaux répond en partie aux limites identifiées dans la littérature et pourrait orienter les futures études épidémiologiques, essais cliniques et essais d'intervention. Nous avons ainsi mis en évidence l'importance de la prise en compte de l'alimentation globale dans les études et les variabilités individuelles de réponses. Finalement, nos résultats suggèrent d'adopter une alimentation « mixte » (diversifiée) pour limiter le développement d'une dépression à des âges avancés en complément d'autres mesures préventives personnalisées.

## Références

1. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. L'espérance de vie en France - Les graphiques interprétés - Les graphiques/ les cartes. Available from: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/graphiques-cartes/graphiques-interpretes/esperance-vie-france/>
2. Institut Pasteur [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 28]. Une lutte historique contre les maladies infectieuses émergentes. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/lutte-historique-contre-maladies-infectieuses-emergentes>
3. Chaunu P. Démographie historique, médecine et santé. In: Au cœur religieux de l'histoire. Paris: Perrin; 1986. p. 457–90. (Pour l'histoire).
4. Morel MF. Morts des mères, morts des nouveau-nés : histoire et représentations (XVIIe-XXe siècle). In: La naissance au risque de la mort. Toulouse: Érès; 2021. p. 15–48. (1001 bébés).
5. Frioux S. L'environnement urbain, un défi sanitaire au cœur de la « Belle Époque ». In: Les batailles de l'hygiène. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2013. p. 17–54. (Hors collection).
6. Vernay M, Bonaldi C, Grémy I. Les maladies chroniques : tendances récentes, enjeux et perspectives d'évolution. Santé Publique. 2015;S1(HS):189–97.
7. Bourdillon F, Grimaldi A. 51. Maladies chroniques. In: Traité de santé publique. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 483–9. (Traités).
8. Doron CO. L'émergence du concept de « santé mentale » dans les années 1940-1960 : genèse d'une psycho-politique. Pratiques en santé mentale. 2015;61(1):3–16.
9. Constitution [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.who.int/fr/about/accountability/governance/constitution>
10. Funk M, Benradia I, Roelandt JL. Santé mentale et soins de santé primaires : une perspective globale. L'information psychiatrique. 2014;90(5):331–9.
11. Troubles mentaux [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
12. Special initiative for mental health (2019-2023) - Universal Health Coverage for Mental Health [Internet]. [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MSD-19.1>
13. Chiesa V, Antony G, Wismar M, Rechel B. COVID-19 pandemic: health impact of staying at home, social distancing and 'lockdown' measures—a systematic review of systematic reviews. Journal of Public Health. 2021 Sep 1;43(3):e462–81.
14. Robillard R, Daros AR, Phillips JL, Porteous M, Saad M, Pennestri MH, et al. Emerging New Psychiatric Symptoms and the Worsening of Pre-existing Mental Disorders during the COVID-19 Pandemic: A Canadian Multisite Study: Nouveaux symptômes psychiatriques émergents et détérioration des troubles mentaux préexistants durant la pandémie de la COVID-19: une étude canadienne multisite. Can J Psychiatry. 2021 Sep 1;66(9):815–26.
15. Impact de la pandémie Covid-19 sur la santé mentale des Français. Le dossier de La Santé en action n°461, septembre 2022. [Internet]. [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/impact-de-la-pandemie-covid-19-sur-la-sante-mentale-des-francais.-le-dossier-de-la-sante-en-action-n-461-septembre-2022>



16. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50.
17. Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(5–6):481–99.
18. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12.
19. Ilic M, Ilic I. Worldwide suicide mortality trends (2000-2019): A joinpoint regression analysis. *World J Psychiatry*. 2022 Aug 19;12(8):1044–60.
20. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric Diagnoses and Suicide: Revisiting the Evidence. *Crisis*. 2004 Jul;25(4):147–55.
21. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: A systematic review. *Psychological Medicine*. 2003;33(3):395–405.
22. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1–3):17–28.
23. Chevreur K, Prigent A, Bourmaud A, Leboyer M, Durand-Zaleski I. The cost of mental disorders in France. *European Neuropsychopharmacology*. 2013 Aug 1;23(8):879–86.
24. Trautmann S, Rehm J, Wittchen HU. The economic costs of mental disorders: Do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? *EMBO Reports*. 2016 Sep;17(9):1245.
25. Xu J, Wang J, Wimo A, Qiu C. The economic burden of mental disorders in China, 2005-2013: implications for health policy. *BMC Psychiatry*. 2016 May 11;16:137.
26. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
27. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Text Revision (DSM-5-TR). In: American Psychiatric Association Publishing. Washington, DC; p. 177–214.
28. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 30]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours)
29. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1563440232>
30. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, Gunn J, Kerse N, Fishman T, et al. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population. *Ann Fam Med*. 2010;8(4):348–53.
31. Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):497–508.

32. Bondolfi G, Jermann F, Rouget BW, Gex-Fabry M, McQuillan A, Dupont-Willemin A, et al. Self- and clinician-rated Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale: Evaluation in clinical practice. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Mar 1;121(3):268–72.
33. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population - Lenore Sawyer Radloff, 1977. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1(3):385–401.
34. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Troubles dépressifs - Troubles psychiatriques. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs>
35. Dattani S. Our World in Data. 2021 [cited 2022 Jul 4]. Depression is complicated – this is how our understanding of the condition has evolved over time. Available from: <https://ourworldindata.org/what-is-depression>
36. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:247–61.
37. Tetsuka S. Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review. *Aging Dis*. 2021 Dec;12(8):1920–34.
38. Dépression - Troubles mentaux - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-de-l-humeur/d%C3%A9pression>
39. Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E. Suicide. Our World in Data [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://ourworldindata.org/suicide>
40. Kopp-Bigault C, Walter M. Prévention du suicide des personnes âgées en France. Vers une stratégie multimodale de lutte contre la dépression et l’isolement : CQFDi. *L’Encéphale*. 2019 Jan 1;45:S35–7.
41. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. GBD Results. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
42. Chen PJ, Pusica Y, Sohaei D, Prassas I, Diamandis EP. An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis (Berl)*. 2021 Nov 25;8(4):403–12.
43. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic’s impact: Scientific brief, 2 March 2022 [Internet]. [cited 2023 Feb 20]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1)
44. Sergeant A, Reekum EA van, Sanger N, Dufort A, Rosic T, Sanger S, et al. Impact of COVID-19 and other pandemics and epidemics on people with pre-existing mental disorders: a systematic review protocol and suggestions for clinical care. *BMJ Open*. 2020 Sep 1;10(9):e040229.
45. Walther L, Junker S, Thom J, Hölling H, Mauz E. High-Frequency Surveillance of Mental Health Indicators in the Adult Population of Germany: Trends From 2022 to 2023. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Oct 27;120(43):736–7.
46. Dattani S, Ritchie H, Roser M. Mental Health. Our World in Data [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://ourworldindata.org/mental-health>
47. Storer E, Pearson G, Bedford J, Platform SS in HA. <p>Dynamique transfrontalière et services de santé dans la région du Nil occidental, Ouganda </p>. *F1000Research*. 2020 May 20;9(407):407.

48. Bdier D, Veronese G, Mahamid F. Quality of life and mental health outcomes: the role of sociodemographic factors in the Palestinian context. *Sci Rep.* 2023 Sep 29;13(1):16422.
49. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *The Lancet.* 2018 Oct 27;392(10157):1553–98.
50. Torre JA de la, Vilagut G, Ronaldson A, Serrano-Blanco A, Martín V, Peters M, et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *The Lancet Public Health.* 2021 Oct 1;6(10):e729–38.
51. Clement S, Schauman O, Graham T, Maggioni F, Evans-Lacko S, Bezborodovs N, et al. What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Psychol Med.* 2015 Jan;45(1):11–27.
52. Léon C. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017 / Depression in France among the 18-75 year-olds: results from the 2017 health Barometer. :8.
53. Bryant C. Anxiety and depression in old age: challenges in recognition and diagnosis. *International Psychogeriatrics.* 2010 Jun;22(4):511–3.
54. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry.* 2017 Feb 1;4(2):146–58.
55. Li S, Zhang X, Cai Y, Zheng L, Pang H, Lou L. Sex difference in incidence of major depressive disorder: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Annals of General Psychiatry.* 2023 Dec 12;22(1):53.
56. Van de Velde S, Huijts T, Bracke P, Bamba C. Macro-level gender equality and depression in men and women in Europe. *Sociology of Health & Illness.* 2013;35(5):682–98.
57. Hu T, Zhao X, Wu M, Li Z, Luo L, Yang C, et al. Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research.* 2022 May 1;311:114511.
58. Cai H, Jin Y, Liu R, Zhang Q, Su Z, Ungvari GS, et al. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. *Asian Journal of Psychiatry.* 2023 Feb 1;80:103417.
59. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299–312.
60. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 29];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.02201>
61. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull.* 2021 Jun 1;37(6):863–80.
62. Institut du Cerveau [Internet]. [cited 2021 Sep 1]. Les mécanismes biologiques de la dépression. Available from: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
63. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Régis Bordet, Louise Carton, Julie Deguil, Thibaut Dondaine. *Pharmacologie du système noradrénergique.* Elsevier Masson; 2019. 304 p.
64. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl E1:4–7.
65. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994 Feb;40(2):288–95.

66. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. Sibley DR, editor. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar 1;63(1):182–217.
67. Kaufman J, DeLorenzo C, Choudhury S, Parsey RV. The 5-HT1A receptor in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Mar;26(3):397–410.
68. Aubry JM. CRF system and mood disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2013 Dec 1;54:20–4.
69. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Greer M, Murphy J, et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular psychiatry*. 2017 Apr;22(4):527.
70. Étain B. 33. Axe hypothalamo-hypophysaire, cortisol, stress, exposition aux traumatismes dans les troubles dépressifs. In: *Actualités sur les maladies dépressives*. Cachan: Lavoisier; 2018. p. 333–9. (Psychiatrie).
71. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):134–50.
72. Zweifach BW, Grant L, McCluskey RT. *The Inflammatory Process*. Academic Press; 2014. 950 p.
73. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22–34.
74. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):732–41.
75. Wang H, Jin M, Xie M, Yang Y, Xue F, Li W, et al. Protective role of antioxidant supplementation for depression and anxiety: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2023 Feb 15;323:264–79.
76. Ji N, Lei M, Chen Y, Tian S, Li C, Zhang B. How Oxidative Stress Induces Depression? *ASN Neuro*. 2023 Jun 18;15:17590914231181037.
77. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. 2017 Jan 1;179:223–44.
78. Dziejczak A, Maciak K, Bliźniewska-Kowalska K, Gałęcka M, Kobierecka W, Saluk J. The Power of Psychobiotics in Depression: A Modern Approach through the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Literature Review. *Nutrients*. 2024 Apr 4;16(7):1054.
79. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, Alvarez-Mon MA, Lahera G, Monserrat J, et al. Nutrition, Epigenetics, and Major Depressive Disorder: Understanding the Connection. *Front Nutr*. 2022;9:867150.
80. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013 May 1;36(5):305–12.
81. Tout savoir sur la dépression [Internet]. [cited 2024 Feb 28]. Traitement de la dépression ou état dépressif: La psychothérapie. Available from: <https://www.la-depression.org/les-traitements/psychotherapie/>
82. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>

83. Antidepressant drugs - ATC Code: N06A [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://www.atccode.com/N06A>
84. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Traitement pharmacologique de la dépression - Troubles psychiatriques. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/traitement-pharmacologique-de-la-d%C3%A9pression>
85. Buxeraud J, Faure S. Les antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*. 2019 Sep 1;58(588, Supplément):24–6.
86. Amada N, Hirose T, Suzuki M, Kakumoto Y, Futamura T, Maeda K, et al. Synergistic anti-depressive effect of combination treatment of Brexpiprazole and selective serotonin reuptake inhibitors on forced swimming test in mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023 Mar;43(1):132–6.
87. Pehrson AL, Leiser SC, Gulinello M, Dale E, Li Y, Waller JA, et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder--a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur J Pharmacol*. 2015 Apr 15;753:19–31.
88. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):28–40.
89. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:1–7.
90. Gałęcki P, Samochowiec J, Mikułowska M, Szulc A. Treatment-Resistant Depression in Poland—Epidemiology and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jan;11(3):480.
91. O'Connor SJ, Hewitt N, Kuc J, Orsini LS. Predictors and Risk Factors of Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2023 Nov 13;85(1):23r14885.
92. Strawn JR, Mills JA, Suresh V, Mayes T, Gentry MT, Trivedi M, et al. The impact of age on antidepressant response: A mega-analysis of individuals with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2023 Mar;159:266–73.
93. Blaszczyk AT, Mathys M, Le J. A Review of Therapeutics for Treatment-Resistant Depression in the Older Adult. *Drugs Aging*. 2023 Sep;40(9):785–813.
94. Piel C, Quante A. Therapy Strategies for Late-life Depression: A Review. *J Psychiatr Pract*. 2023 Jan 1;29(1):15–30.
95. Kautzky A, Bartova L, Fugger G, Dold M, Souery D, Montgomery S, et al. Age as a moderating factor of treatment resistance in depression. *Eur Psychiatry*. 2023 Apr 20;66(1):e35.
96. Ousdal OT, Brancati GE, Kessler U, Erchinger V, Dale AM, Abbott C, et al. The Neurobiological Effects of Electroconvulsive Therapy Studied Through Magnetic Resonance: What Have We Learned, and Where Do We Go? *Biological Psychiatry*. 2022 Mar 15;91(6):540–9.
97. Hsieh MH. Chapter 4 - Electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. In: Li CT, Cheng CM, editors. *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2023. p. 69–90. (Treatment-Resistant Depression Part B; vol. 281).
98. Phillips C, Fahimi A. Immune and Neuroprotective Effects of Physical Activity on the Brain in Depression. *Front Neurosci*. 2018;12:498.

99. Nyström MBT, Neely G, Hassmén P, Carlbring P. Treating Major Depression with Physical Activity: A Systematic Overview with Recommendations. *Cogn Behav Ther*. 2015;44(4):341–52.
100. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>
101. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974237/en/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/en/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale)
102. Guétin S, Soua B, Voiriot G, Picot MC, Hérisson C. The effect of music therapy on mood and anxiety-depression: an observational study in institutionalised patients with traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009 Feb;52(1):30–40.
103. Aini N, Chen R, Chu H, Chang CY, Lin HC, Jen HJ, et al. The Effects of Light Therapy on Sleep, Depression, Neuropsychiatric Behaviors, and Cognition Among People Living With Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023 Dec 23;S1064-7481(23)00517-1.
104. Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Lupp M. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLOS ONE*. 2021 May 13;16(5):e0251326.
105. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry*. 2018;9:334.
106. Birk JL, Kronish IM, Moise N, Falzon L, Yoon S, Davidson KW. Depression and multimorbidity: Considering temporal characteristics of the associations between depression and multiple chronic diseases. *Health Psychology*. 2019;38(9):802–11.
107. Feng Z, Ma Z, Hu W, He Q, Li T, Chu J, et al. Bidirectional Association Between Multimorbidity and Frailty and the Role of Depression in Older Europeans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Oct 28;78(11):2162–9.
108. Herrera PA, Campos-Romero S, Szabo W, Martínez P, Guajardo V, Rojas G. Understanding the Relationship between Depression and Chronic Diseases Such as Diabetes and Hypertension: A Grounded Theory Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan;18(22):12130.
109. Smith M, Haedtke C, Shibley D. Late Life Depression Detection: An Evidence-Based Guideline. *J Gerontol Nurs*. 2015 Feb;41(2):18–25.
110. Ghodeswar GK, Dube A, Khobragade D. Impact of Lifestyle Modifications on Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e42616.
111. Lee KX, Quek KF, Ramadas A. Dietary and Lifestyle Risk Factors of Obesity Among Young Adults: A Scoping Review of Observational Studies. *Curr Nutr Rep*. 2023 Dec;12(4):733–43.
112. Sharman R, Harris Z, Ernst B, Mussallem D, Larsen A, Gowin K. Lifestyle Factors and Cancer: A Narrative Review. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024 Apr;8(2):166–83.
113. Sepanlou SG, Poustchi H, Kamangar F, Malekzadeh R. Effectiveness and feasibility of lifestyle and low-cost pharmacologic interventions in the prevention of chronic diseases: a review. *Arch Iran Med*. 2011 Jan;14(1):46–53.
114. Sikorski C, Lupp M, Hesel K, Ernst A, Lange C, Werle J, et al. The role of spousal loss in the development of depressive symptoms in the elderly - implications for diagnostic systems. *J Affect Disord*. 2014 Jun;161:97–103.

115. Schladitz K, Löbner M, Stein J, Weyerer S, Werle J, Wagner M, et al. Grief and loss in old age: Exploration of the association between grief and depression. *J Affect Disord*. 2021 Mar 15;283:285–92.
116. Son H, Cho HJ, Cho S, Ryu J, Kim S. The Moderating Effect of Social Support between Loneliness and Depression: Differences between the Young-Old and the Old-Old. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 17;19(4):2322.
117. Singh A, Misra N. Loneliness, depression and sociability in old age. *Ind Psychiatry J*. 2009 Jan;18(1):51–5.
118. Stickley A, Koyanagi A. Physical multimorbidity and loneliness: A population-based study. *PLOS ONE*. 2018 Jan 24;13(1):e0191651.
119. Worrall C, Jongenelis M, Pettigrew S. Modifiable Protective and Risk Factors for Depressive Symptoms among Older Community-dwelling Adults: A Systematic Review. *J Affect Disord*. 2020 Jul 1;272:305–17.
120. Dong Y, Yang FM. Insomnia symptoms predict both future hypertension and depression. *Prev Med*. 2019 Jun;123:41–7.
121. Uemura K, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, et al. Behavioral protective factors of increased depressive symptoms in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;33(2):e234–41.
122. Lampinen P, Heikkinen E. Reduced mobility and physical activity as predictors of depressive symptoms among community-dwelling older adults: an eight-year follow-up study. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Jun;15(3):205–11.
123. Tsutsumimoto K, Makizako H, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Shimada H, et al. Prospective associations between sedentary behaviour and incident depressive symptoms in older people: a 15-month longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Feb;32(2):193–200.
124. Chan R, Chan D, Woo J. A Prospective Cohort Study to Examine the Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms in Older Chinese People in Hong Kong. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8):e105760.
125. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. WHO EMRO | Nutrition | Thèmes de santé. Available from: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/nutrition/index.html>
126. Bouger M. Manger Bouger. [cited 2024 Feb 21]. Qu'est-ce que le PNNS ? Available from: <https://www.mangerbouger.fr/ressources-pros/le-programme-national-nutrition-sante-pnns/qu-est-ce-que-le-pnns>
127. Nutri-Score [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score>
128. Bouger M. Manger Bouger. [cited 2024 Feb 21]. Les recommandations alimentaires pour les adultes. Available from: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/les-recommandations-alimentaires-pour-les-adultes>
129. Schlienger JL. Nutrition clinique pratique: Chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée. Elsevier Health Sciences; 2018. 393 p.

130. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 16]. Les lipides. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
131. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Carence en vitamine C - Troubles de la nutrition. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-c>
132. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Carence en vitamine B12 - Troubles nutritionnels. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-dependance-et-toxicite-des-vitamines/carence-en-vitamine-b12>
133. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 15]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>
134. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 Jan 1;81(1):230S-242S.
135. Bohn T, Bonet ML, Borel P, Keijer J, Landrier JF, Milisav I, et al. Mechanistic aspects of carotenoid health benefits - where are we now? *Nutr Res Rev*. 2021 Dec;34(2):276–302.
136. Mariotti F, Atlan C, Benneteau-Pelissero C, Boutron-Ruault MC, Bresson JL. Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes dès la ménopause et les hommes d'âges de plus de 65 ans. Anses; 2019 p. 47. Report No.: Saisine n°2017-SA-0143.
137. Ferry M, Mischlich D, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, et al. *Nutrition de la personne âgée*. 4th ed. Elsevier Masson; 2012. 336 p.
138. Shahar DR, Schultz R, Shahar A, Wing RR. The effect of widowhood on weight change, dietary intake, and eating behavior in the elderly population. *J Aging Health*. 2001 May;13(2):189–99.
139. Drewnowski A, Shultz JM. Impact of aging on eating behaviors, food choices, nutrition, and health status. *J Nutr Health Aging*. 2001;5(2):75–9.
140. Inserm [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>
141. Inserm [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
142. Alimentation et santé au cours du vieillissement : l'apport de la sociologie | CNRS Sciences humaines & sociales [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.inshs.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/alimentation-et-sante-au-cours-du-vieillessement-lapport-de-la-sociologie>
143. Matison AP, Mather KA, Flood VM, Reppermund S. Associations between nutrition and the incidence of depression in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective observational population-based studies. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101403.
144. Wu PY, Chen KM, Belcastro F. Dietary patterns and depression risk in older adults: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2021 Aug 9;79(9):976–87.



145. Mamalaki E, Ntanasi E, Hatzimanolis A, Basta M, Kosmidis MH, Dardiotis E, et al. The Association of Adherence to the Mediterranean Diet with Depression in Older Adults Longitudinally Taking into Account Cognitive Status: Results from the HELIAD Study. *Nutrients*. 2023 Jan;15(2):359.
146. Bizzozero-Peroni B, Ortolá R, Martínez-Vizcaíno V, Rodríguez-Artalejo F, Fernández-Rodríguez R, Banegas JR, et al. Proinflammatory dietary pattern and depression risk in older adults: Prospective analyses from the Seniors-ENRICA studies. *Clinical Nutrition*. 2022 Dec 1;41(12):2614–20.
147. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev*. 1997 Nov;55(11 Pt 1):383–9.
148. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2017 Aug 18;68(6):757–62.
149. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):991.
150. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive Medicine*. 2007 Apr 1;44(4):335–40.
151. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344.
152. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology*. 2013;74(4):580–91.
153. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
154. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging*. 2013 May 1;17(5):441–5.
155. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan;67(1):75–82.
156. Das A, Cumming RG, Naganathan V, Ribeiro RV, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. The association between antioxidant intake, dietary pattern and depressive symptoms in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Eur J Nutr*. 2021 Feb;60(1):443–54.
157. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr*. 2019 Mar 1;10(2):185–95.
158. Marx W, Veronese N, Kelly JT, Smith L, Hockey M, Collins S, et al. The Dietary Inflammatory Index and Human Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):1681–90.
159. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, Shulze MB, Mirzaei F, O'Reilly ÉJ, et al. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun*. 2014 Feb;36:46–53.

160. Klurfeld DM, Kritchevsky D. The Western diet: an examination of its relationship with chronic disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 1986 Jan 1;5(5):477–85.
161. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Jun 14;15(12):2749.
162. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *The British Journal of Psychiatry*. 2009 Nov;195(5):408–13.
163. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med*. 2019 Apr 15;17(1):78.
164. Yokoyama Y, Kitamura A, Yoshizaki T, Nishi M, Seino S, Taniguchi Y, et al. Score-Based and Nutrient-Derived Dietary Patterns Are Associated with Depressive Symptoms in Community-Dwelling Older Japanese: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):896–903.
165. Tanprasertsuk J, Scott TM, Barbey AK, Barger K, Wang XD, Johnson MA, et al. Carotenoid-Rich Brain Nutrient Pattern Is Positively Correlated With Higher Cognition and Lower Depression in the Oldest Old With No Dementia. *Front Nutr*. 2021 Jun 29;8:704691.
166. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score Is Associated with Better Nutrient Intake and Nutritional Status. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009 Jun 1;109(6):1031–41.
167. Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. Chapter 19 - Nootropics, Functional Foods, and Dietary Patterns for Prevention of Cognitive Decline. In: Watson RR, editor. *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*. Academic Press; 2017. p. 211–32.
168. Saghafian F, Malmir H, Saneei P, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *British Journal of Nutrition*. 2018 May;119(10):1087–101.
169. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women’s Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2015 Aug;102(2):454–63.
170. Mhrshahi S, Dobson AJ, Mishra GD. Fruit and vegetable consumption and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-age women: results from the Australian longitudinal study on women’s health. *Eur J Clin Nutr*. 2015 May;69(5):585–91.
171. Woo J, Ho SC, Yu ALM. Lifestyle factors and health outcomes in elderly Hong Kong chinese aged 70 years and over. *Gerontology*. 2002;48(4):234–40.
172. Denis I, Potier B, Heberden C, Vancassel S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Mar;18(2):139–46.
173. Li F, Liu X, Zhang D. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Mar;70(3):299–304.
174. Matsuoka YJ, Sawada N, Mimura M, Shikimoto R, Nozaki S, Hamazaki K, et al. Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan: a population-based prospective cohort study. *Transl Psychiatry*. 2017 Sep 26;7(9):e1242.

175. Grosso G, Estruch R. Nut consumption and age-related disease. *Maturitas*. 2016 Feb;84:11–6.
176. Fernández-Rodríguez R, Ortolá R, Martínez-Vizcaíno V, Bizzozero-Peroni B, Rodríguez-Artalejo F, García-Esquinas E, et al. Nut Consumption and Depression: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses in Two Cohorts of Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(6):448–56.
177. Liu L, Cheng B, Ye J, Qi X, Cheng S, Meng P, et al. Understanding the Complex Interactions between Coffee, Tea Intake and Neurologically Relevant Tissues Proteins in the Development of Anxiety and Depression. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(12):1070–7.
178. Rothenberg DO, Zhang L. Mechanisms Underlying the Anti-Depressive Effects of Regular Tea Consumption. *Nutrients*. 2019 Jun;11(6):1361.
179. Yao Y, Chen H, Chen L, Ju SY, Yang H, Zeng Y, et al. Type of tea consumption and depressive symptoms in Chinese older adults. *BMC Geriatr*. 2021 May 24;21(1):331.
180. Chen YX, Jiang CQ, Zhang WS, Zhu F, Jin YL, Cheng KK, et al. Habitual tea consumption was associated with lower levels of depressive symptoms among older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Nutr Res*. 2022 Jul;103:59–67.
181. Dong X, Gu Y, Rayamajhi S, Thapa A, Meng G, Zhang Q, et al. Green tea consumption and risk of depressive symptoms: Results from the TCLSIH Cohort Study. *J Affect Disord*. 2022 Aug 1;310:183–8.
182. Ng TP, Gao Q, Gwee X, Chua DQL. Tea Consumption and Depression from Follow Up in the Singapore Longitudinal Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(3):295–301.
183. Guo X, Park Y, Freedman ND, Sinha R, Hollenbeck AR, Blair A, et al. Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e94715.
184. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):377–85.
185. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018 Jun;10(6):730.
186. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 29]. Les acides gras oméga 3. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>
187. Blondeau N, Schneider SM. Les acides gras essentiels de la famille des oméga-3 et la santé de la mère et de l'enfant. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006 Jun 1;20(2):68–72.
188. Dallongeville J. Acides gras oméga-3 et risque cardiovasculaire: Omega-3 fatty acids and cardiovascular risk. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2009 Nov 1;3(5):491–5.
189. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Hiles SA, Boyle M, et al. Inflammation mediates the association between fatty acid intake and depression in older men and women. *Nutrition Research*. 2016 Mar 1;36(3):234–45.
190. Kyrozis A, Psaltopoulou T, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Dietary lipids and geriatric depression scale score among elders: the EPIC-Greece cohort. *J Psychiatr Res*. 2009 May;43(8):763–9.

191. Persons JE, Robinson JG, Ammann EM, Coryell WH, Espeland MA, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acid biomarkers and subsequent depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jul;29(7):747–57.
192. Bai ZG, Bo A, Wu SJ, Gai QY, Chi I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:241–8.
193. Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res*. 2018 Feb;50:1–9.
194. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):319–32.
195. Hantikainen E, Lagerros YT. Vitamin E – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023 Oct 12;67:10.29219/fnr.v67.10238.
196. Lyytinen AT, Linneberg A. Vitamin K – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023 Oct 23;67:10.29219/fnr.v67.10260.
197. Lykkesfeldt J, Carr AC. Vitamin C – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023 Dec 28;67:10.29219/fnr.v67.10300.
198. Zhang Y, Ding J, Liang J. Associations of Dietary Vitamin A and Beta-Carotene Intake With Depression. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr*. 2022;9:881139.
199. Ding J, Zhang Y. Associations of Dietary Vitamin C and E Intake With Depression. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr*. 2022;9:857823.
200. Lee ARYB, Tariq A, Lau G, Tok NWK, Tam WWS, Ho CSH. Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 3;14(3):656.
201. Wu Y, Zhang L, Li S, Zhang D. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022 Feb 10;80(3):351–66.
202. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr*. 2015 May;27(5):727–37.
203. Almeida OP, Ford AH, Hirani V, Singh V, vanBockxmeer FM, McCaul K, et al. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2014 Dec;205(6):450–7.
204. Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F, Kavyani Z, Ghoreishi Z, Alras KA, et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacol Res*. 2023 Jan;187:106605.
205. Wang R, Xu F, Xia X, Xiong A, Dai D, Ling Y, et al. The effect of vitamin D supplementation on primary depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2024 Jan 1;344:653–61.
206. Chrzastek Z, Guligowska A, Sobczuk P, Kostka T. Dietary factors, risk of developing depression, and severity of its symptoms in older adults—A narrative review of current knowledge. *Nutrition*. 2023 Feb 1;106:111892.
207. Devarshi PP, Gustafson K, Grant RW, Mitmesser SH. Higher intake of certain nutrients among older adults is associated with better cognitive function: an analysis of NHANES 2011–2014. *BMC Nutr*. 2023 Dec 5;9:142.

208. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* 2010 Aug;92(2):330–5.
209. Gougeon L, Payette H, Morais JA, Gaudreau P, Shatenstein B, Gray-Donald K. Intakes of folate, vitamin B6 and B12 and risk of depression in community-dwelling older adults: the Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Aging. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Mar;70(3):380–5.
210. Elstgeest LEM, Brouwer IA, Penninx BWH, van Schoor NM, Visser M. Vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms: a longitudinal study among older adults. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Apr;71(4):468–75.
211. Walker JG, Mackinnon AJ, Batterham P, Jorm AF, Hickie I, McCarthy A, et al. Mental health literacy, folic acid and vitamin B12, and physical activity for the prevention of depression in older adults: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2010 Jul;197(1):45–54.
212. Ford AH, Flicker L, Thomas J, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychiatry.* 2008 Aug;69(8):1203–9.
213. de Koning EJ, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Sohl E, Brouwer-Brolsma EM, van Marwijk HWJ, et al. Effects of Two-Year Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Older Adults with Elevated Homocysteine Concentrations: Additional Results from the B-PROOF Study, an RCT. *Nutrients.* 2016 Nov 23;8(11):748.
214. Okereke OI, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. *Br J Psychiatry.* 2015 Apr;206(4):324–31.
215. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct;94(4):1104–12.
216. Wu MN, He F, Tang QR, Chen J, Gu X, Zhai YJ, et al. Association between Depressive Symptoms and Supplemental intake of Calcium and Vitamin D in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(1):107–12.
217. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100–7.
218. Li H, Sun D, Wang A, Pan H, Feng W, Ng CH, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019 Nov;27(11):1192–202.
219. Park Y, Ah YM, Yu YM. Vitamin D supplementation for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1169436.
220. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Présentation des électrolytes - Troubles hormonaux et métaboliques. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/pr%C3%A9sentation-des-%C3%A9lectrolytes>
221. Li B, Lv J, Wang W, Zhang D. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017 Mar 1;51(3):219–29.

222. Ding J, Zhang Y. Associations of Dietary Copper, Selenium, and Manganese Intake With Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr.* 2022;9:854774.
223. Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research.* 2017 May 1;251:41–7.
224. Moabedi M, Aliakbari M, Erfanian S, Milajerdi A. Magnesium supplementation beneficially affects depression in adults with depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Psychiatry.* 2023;14:1333261.
225. Sajjadi SS, Foshati S, Haddadian-Khouzani S, Rouhani MH. The role of selenium in depression: a systematic review and meta-analysis of human observational and interventional studies. *Sci Rep.* 2022 Jan 20;12(1):1045.
226. Yosae S, Clark CCT, Keshtkaran Z, Ashourpour M, Keshani P, Soltani S. Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/ dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry.* 2022;74:110–7.
227. You HJ, Cho SE, Kang SG, Cho SJ, Na KS. Decreased serum magnesium levels in depression: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry.* 2018 Oct;72(7):534–41.
228. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: findings from two Australian cohorts. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:249–57.
229. Thi Thu Nguyen T, Miyagi S, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hara A, Nakamura H, et al. Association between Lower Intake of Minerals and Depressive Symptoms among Elderly Japanese Women but Not Men: Findings from Shika Study. *Nutrients.* 2019 Feb 13;11(2):389.
230. Xiao J. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2017 Jun 13;57(9):1874–905.
231. Chen J, Huang Z, Cao X, Zou T, You J, Guan W. Plant-derived polyphenols in sow nutrition: An update. *Anim Nutr.* 2022 Oct 5;12:96–107.
232. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, P E Spencer J, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases - PubMed. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2013 May 10;18(14):1818–92.
233. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *J AOAC Int.* 2019 Sep 1;102(5):1397–400.
234. Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, et al. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research.* 2019;33(9):2221–43.
235. Justino J. *Flavonoids: From Biosynthesis to Human Health.* BoD – Books on Demand; 2017. 486 p.
236. Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ. Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Adv Nutr.* 2017 May 5;8(3):423–35.
237. Orlikova B, Tasdemir D, Golais F, Dicato M, Diederich M. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes Nutr.* 2011 May;6(2):125–47.

238. Szliszka E, Czuba ZP, Mazur B, Paradysz A, Krol W. Chalcones and Dihydrochalcones Augment TRAIL-Mediated Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *Molecules*. 2010 Aug 4;15(8):5336–53.
239. Database on Polyphenol Content in Foods - Phenol-Explorer [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <http://phenol-explorer.eu/>
240. Szwajgier D, Borowiec K, Pustelniak K. The Neuroprotective Effects of Phenolic Acids: Molecular Mechanism of Action. *Nutrients*. 2017 May;9(5):477.
241. Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventos RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol*. 2018 Oct;156:186–95.
242. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. Effects of Polyphenols in a Mediterranean Diet on Symptoms of Depression: A Systematic Literature Review. *Adv Nutr*. 2020 May 1;11(3):602–15.
243. Godos J, Castellano S, Ray S, Grosso G, Galvano F. Dietary Polyphenol Intake and Depression: Results from the Mediterranean Healthy Eating, Lifestyle and Aging (MEAL) Study. *Molecules*. 2018 Apr 24;23(5):E999.
244. Ali S, Corbi G, Maes M, Scapagnini G, Davinelli S. Exploring the Impact of Flavonoids on Symptoms of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Oct 20;10(11):1644.
245. Jia S, Hou Y, Wang D, Zhao X. Flavonoids for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022 Apr 9;1–11.
246. Bibi Nabilah A, Suzana S, Hasnah H. Association between isoflavones consumption and cognitive function and comorbidities among older adults residing in the State of Johor, Malaysia. *Malaysian Journal of Nutrition*. 2016;22(1):29–39.
247. Chang SC, Cassidy A, Willett WC, Rimm EB, O'Reilly EJ, Okereke OI. Dietary flavonoid intake and risk of incident depression in midlife and older women. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104(3):704–14.
248. Laboratory UD of AND. USDA database for the proanthocyanidin content of selected foods. US Department of Agriculture; 2004.
249. EuroFIR » European Food Information Resource [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.eurofir.org/>
250. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res*. 2007 Mar;55(3):207–16.
251. Bakac ER, Percin E, Gunes-Bayir A, Dadak A. A Narrative Review: The Effect and Importance of Carotenoids on Aging and Aging-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 15;24(20):15199.
252. Saini RK, Prasad P, Lokesh V, Shang X, Shin J, Keum YS, et al. Carotenoids: Dietary Sources, Extraction, Encapsulation, Bioavailability, and Health Benefits—A Review of Recent Advancements. *Antioxidants*. 2022 Apr;11(4):795.
253. Lakshminarayana R, Raju M, Krishnakantha TP, Baskaran V. Lutein and Zeaxanthin in Leafy Greens and Their Bioavailability: Olive Oil Influences the Absorption of Dietary Lutein and Its Accumulation in Adult Rats. *J Agric Food Chem*. 2007 Jul 1;55(15):6395–400.
254. Demmig-Adams B, López-Pozo M, Stewart JJ, Adams WW. Zeaxanthin and Lutein: Photoprotectors, Anti-Inflammatories, and Brain Food. *Molecules*. 2020 Aug 8;25(16):E3607.

255. El Midaoui A, Ghzaïel I, Vervandier-Fasseur D, Ksila M, Zarrouk A, Nury T, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): A Source of Nutrients for Health and for the Treatment of Neuropsychiatric and Age-Related Diseases. *Nutrients*. 2022 Jan;14(3):597.
256. Yu Q, Xue F, Li Z, Li X, Ai L, Jin M, et al. Dietary Intake of Carotenoids and Risk of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants*. 2022 Nov;11(11):2205.
257. Stringham NT, Holmes PV, Stringham JM. Supplementation with macular carotenoids reduces psychological stress, serum cortisol, and sub-optimal symptoms of physical and emotional health in young adults. *Nutr Neurosci*. 2018 May;21(4):286–96.
258. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. The Effects of Lutein and Zeaxanthin Supplementation on Cognitive Function in Adults With Self-Reported Mild Cognitive Complaints: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front Nutr*. 2022;9:843512.
259. Nguyen TTT, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hara A, Miyagi S, Yamada Y, et al. Relationship between Vitamin Intake and Depressive Symptoms in Elderly Japanese Individuals: Differences with Gender and Body Mass Index. *Nutrients*. 2017 Dec 3;9(12):E1319.
260. Payne ME, Steck SE, George RR, Steffens DC. Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Dec;112(12):2022–7.
261. Oishi J, Doi H, Kawakami N. Nutrition and depressive symptoms in community-dwelling elderly persons in Japan. *Acta Med Okayama*. 2009 Feb;63(1):9–17.
262. Milaneschi Y, Bandinelli S, Penninx BW, Corsi AM, Lauretani F, Vazzana R, et al. The relationship between plasma carotenoids and depressive symptoms in older persons. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Dec;13(8):588–98.
263. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003 Dec;22(6):316–25.
264. Landais E, Djossinou D. Les mesures de la consommation alimentaire individuelle : des méthodes en fonction des objectifs visés. In Editions Quae; 2021. p. 243 p.
265. Féart C, Alles B, Merle B, Samieri C, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet and energy, macro-, and micronutrient intakes in older persons. *J Physiol Biochem*. 2012 Dec 1;68(4):691–700.
266. Samieri C, Jutand MA, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary Patterns Derived by Hybrid Clustering Method in Older People: Association with Cognition, Mood, and Self-Rated Health. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008 Sep 1;108(9):1461–71.
267. SU.VI.MAX. Portions Alimentaires. Manuel Photos Pour L'estimation des Quantités. Paris: Diffusion Economica; 2000 p.
268. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe N, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *British Journal of Nutrition*. 2007 Nov;98(5):1046–57.
269. Favier J, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments. Table de Composition. 2nde ed. Paris: INRA Editions; 1995.
270. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. 6th ed. Medpharm GmbH Scientific Publishers; 2000.



271. O'Neill ME, Carroll Y, Corridan B, Olmedilla B, Granado F, Blanco I, et al. A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Br J Nutr*. 2001 Apr;85(4):499–507.
272. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Systematic analysis of the content of 502 polyphenols in 452 foods and beverages: an application of the phenol-explorer database. *J Agric Food Chem*. 2010 Apr 28;58(8):4959–69.
273. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology*. 2018 May 29;90(22):e1979–88.
274. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remón A, M'hiri N, García-Lobato P, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*. 2013;2013:bat070.
275. Samieri C, Féart C, Letenneur L, Dartigues JF, Pérès K, Auriacombe S, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr*. 2008 Sep;88(3):714–21.
276. Merle BMJ, Barthes S, Féart C, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Rougier MB, et al. B Vitamins and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study. *Nutrients*. 2022 Jul 8;14(14):2821.
277. Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(11):1207–16.
278. Feart C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etheve S, et al. Plasma Carotenoids Are Inversely Associated With Dementia Risk in an Elderly French Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 May;71(5):683–8.
279. Féart C, Siewe A, Samieri C, Peuchant E, Helmer C, Alfos S, et al. Plasma retinol and association with socio-demographic and dietary characteristics of free-living older persons: the Bordeaux sample of the three-city study. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010 Jan;80(1):32–44.
280. 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. *Psychiatry and Psychobiology*. 1989 ed;4(3):163–6.
281. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155431.
282. Radloff LS. The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. *J Youth Adolesc*. 1991 Apr;20(2):149–66.
283. Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJN, Welch PG, Abrams MP, Robinson T, et al. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: A Review with a Theoretical and Empirical Examination of Item Content and Factor Structure. *PLoS One*. 2013 Mar 1;8(3):e58067.
284. Lewinsohn PM, Roberts RE, Allen NB. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. - *PsychNET. Psychology and Aging*. 1997;12(2):277–87.
285. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):3–9.

286. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019 Jun 1;67:1–55.
287. Gherasim A, Arhire LI, Niță O, Popa AD, Graur M, Mihalache L. The relationship between lifestyle components and dietary patterns. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020 Aug;79(3):311–23.
288. DiBello JR, Kraft P, McGarvey ST, Goldberg R, Campos H, Baylin A. Comparison of 3 Methods for Identifying Dietary Patterns Associated With Risk of Disease. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Dec 15;168(12):1433–43.
289. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a New Statistical Method to Derive Dietary Patterns in Nutritional Epidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2004 May 15;159(10):935–44.
290. Apparicio P, Gelb J. 12.2 Analyses en composantes principales (ACP) | Méthodes quantitatives en sciences sociales : un grand bol d’R. In: *Méthodes quantitatives en sciences sociales : un grand bol d’R* [Internet]. Institut national de la recherche scientifique. FabriqueREL; 2022 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://laeq.github.io/LivreMethoQuantBolR/sect122.html>
291. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles pour données longitudinales. In: *Modèles biostatistiques pour l’épidémiologie*. 1st ed. De Boeck Supérieur; 2015. p. 163–201.
292. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, Berrie L, Fox MP, Gadd SC, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *International Journal of Epidemiology*. 2021 Apr 1;50(2):620–32.
293. Grzymisławska M, Puch EA, Zawada A, Grzymisławski M. Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender? *Adv Clin Exp Med*. 2020 Jan;29(1):165–72.
294. Bailey RL, Dog TL, Smith-Ryan AE, Das SK, Baker FC, Madak-Erdogan Z, et al. Sex Differences Across the Life Course: A Focus On Unique Nutritional and Health Considerations among Women. *The Journal of Nutrition*. 2022 Jul 1;152(7):1597–610.
295. Wohlgemuth KJ, Arieta LR, Brewer GJ, Hoselton AL, Gould LM, Smith-Ryan AE. Sex differences and considerations for female specific nutritional strategies: a narrative review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021 Apr 1;18:27.
296. Stielke A, Ashton K, Cotter-Roberts A, Dyakova M. The social return on investment of physical activity and nutrition interventions-a scoping review. *Front Sports Act Living*. 2023;5:1296407.
297. Brug J, van der Ploeg HP, Loyen A, Ahrens W, Allais O, Andersen LF, et al. Determinants of diet and physical activity (DEDIPAC): a summary of findings. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017 Nov 3;14(1):150.
298. Chatterjee A, Prinz A, Gerdes M, Martinez S. Digital Interventions on Healthy Lifestyle Management: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021 Nov 17;23(11):e26931.
299. de Boer N, Vermeulen J, Lin B, van Os J, Ten Have M, de Graaf R, et al. Longitudinal associations between alcohol use, smoking, genetic risk scoring and symptoms of depression in the general population: a prospective 6-year cohort study. *Psychol Med*. 2023 Mar;53(4):1409–17.
300. Chang YC, Lee YH, Chiang T, Liu CT. Associations of Smoking and Alcohol Consumption with Loneliness, Depression, and Loss of Interest Among Chinese Older Males and Females. *Int J Ment Health Addict*. 2022 Sep 8;1–16.

301. Quittschalle J, Pabst A, Löbner M, Lupp M, Hesel K, Wagner M, et al. Association of Alcohol and Tobacco Consumption with Depression Severity in the Oldest Old. Results from the Age Different Old Age Cohort Platform. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 28;18(15):7959.
302. OCDE. Regards sur l'éducation 2017 | READ online [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 1] p. 476. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/education/regards-sur-l-education-2017\\_eag-2017-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/education/regards-sur-l-education-2017_eag-2017-fr)
303. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Rev*. 2010 Dec;32(2):451–74.
304. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K, Vink G, Schouten R, Robitzsch A, Rockenschaub P, et al. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=mice>
305. Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019 Jun 1;110:63–73.
306. Masson E. EM-Consulte. [cited 2024 Mar 1]. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement: concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/228906/limputation-multiple-des-donnees-manquantes-aleato>
307. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition*. 2014 Dec;17(12):2769–82.
308. White IR, Carlin JB. Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values. *Statistics in Medicine*. 2010;29(28):2920–31.
309. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009 Jun 29;338:b2393.
310. Annweiler C, Annweiler T, Bartha R, Herrmann FR, Camicioli R, Beauchet O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a cross-sectional neuroimaging study. *European Journal of Neurology*. 2014;21(12):1436-e95.
311. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):193–203.
312. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2011 Apr 1;130(1):251–9.
313. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Vitamin D concentration and its association with past, current and future depression in older men: The Health In Men Study. *Maturitas*. 2015 May 1;81(1):36–41.
314. Jovanova O, Aarts N, Noordam R, Zillikens MC, Hofman A, Tiemeier H. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Mar;135(3):185–94.
315. Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013 Feb;72(1):140–52.

316. Reguant-Aleix J, Sensat F. Chapitre 22. La diète méditerranéenne, patrimoine culturel immatériel de l'humanité. In: MediTERRA 2012. Paris: Presses de Sciences Po; 2012. p. 491–510. (Annuaire).
317. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1023–31.
318. Dong X, Li Y, Wang X, Duan Y, Liu M, Wang S, et al. Bidirectional associations between dietary diversity and depressive symptoms in Chinese adult women: A retrospective cohort study. *J Affect Disord*. 2024 Apr 15;351:683–93.
319. Jacquemot AF, Prat R, Gazan R, Dubois C, Darmon N, Féart C, et al. Development and validation of an occurrence-based healthy dietary diversity (ORCHID) score easy to operationalise in dietary prevention interventions in older adults: a French study. *Br J Nutr*. 2023 Nov 8;1–11.
320. Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica*. 1995;80(6):518–20.
321. Samman S, Sandström B, Toft MB, Bukhave K, Jensen M, Sørensen SS, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):607–12.
322. Cook JD, Reddy MB, Hurrell RF. The effect of red and white wines on nonheme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 1995 Apr;61(4):800–4.
323. Kim EY, Pai TK, Han O. Effect of bioactive dietary polyphenols on zinc transport across the intestinal Caco-2 cell monolayers. *J Agric Food Chem*. 2011 Apr 27;59(8):3606–12.
324. Féart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourrier-Reglat A, et al. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 May 1;87(5):1156–62.
325. Tabue-Teguo M, Grasset L, Avila-Funes JA, Genuer R, Proust-Lima C, Péres K, et al. Prevalence and Co-Occurrence of Geriatric Syndromes in People Aged 75 Years and Older in France: Results From the Bordeaux Three-city Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018 Jan 1;73(1):109–16.
326. Beydoun MA, Beydoun HA, Boueiz A, Shroff MR, Zonderman AB. Antioxidant status and its association with elevated depressive symptoms among US adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2005–6. *Br J Nutr*. 2013 May;109(9):1714–29.
327. Ge H, Yang T, Sun J, Zhang D. Associations between dietary carotenoid intakes and the risk of depressive symptoms. *Food Nutr Res*. 2020;64.
328. Li D, Li Y. Associations of  $\alpha$ -carotenoid and  $\beta$ -carotenoid with depressive symptoms in late midlife women. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Sep 1;256:424–30.
329. Prohan M, Amani R, Nematpour S, Jomehzadeh N, Haghhighizadeh MH. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Rep*. 2014 May;19(3):133–9.
330. Park SJ, Jaiswal V, Lee HJ. Dietary Intake of Flavonoids and Carotenoids Is Associated with Anti-Depressive Symptoms: Epidemiological Study and In Silico-Mechanism Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 27;11(1):53.

331. Lin S, Shen Y. Dietary carotenoids intake and depressive symptoms in US adults, NHANES 2015-2016. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1;282:41–5.
332. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 29]. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
333. Liu D, Meng X, Tian Q, Cao W, Fan X, Wu L, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr*. 2022 Aug 1;13(4):1044–62.
334. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis - Cholécalférol (vitamine D3). 2021 Dec p. 5.
335. Dartigues JF, Bourdonnec KL, Tabue-Teguo M, Goff ML, Helmer C, Avila-Funes JA, et al. Co-Occurrence of Geriatric Syndromes and Diseases in the General Population: Assessment of the Dimensions of Aging. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2022;26(1):37.
336. Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Mar;30(3):234–46.
337. Deckers K, Barbera M, Köhler S, Ngandu T, van Boxtel M, Rusanen M, et al. Long-term dementia risk prediction by the LIBRA score: A 30-year follow-up of the CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;35(2):195–203.
338. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Medicine*. 2013 Sep 20;11(1):208.
339. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry*. 2022 Jul;23(6):424–55.
340. Escalon H, Beck F. Perceptions, connaissances et comportements en matière d'alimentation. Les spécificités des seniors. *Gérontologie et société*. 2010;33 / 134(3):13–29.



## ANNEXE I : Définition de l'Épisode Dépressif Caractérisé selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)

« A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex, : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex, : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

(2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex, : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours, NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants ;

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale ;

NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC.

NB : La réaction à une perte significative (p, ex, décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif, Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée, Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque. »<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Text Revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing, Washington, DC, pp 177-214.



ANNEXE II : Article « Profils et index inflammatoires », dossier sur l'inflammation métabolique, revue Pratique en Nutrition n°77, janvier-mars 2024.

## Profils et index inflammatoires

Jeanne BARDINET<sup>a,b,\*</sup>  
 Doctorante en santé  
 publique, épidémiologie

Catherine FÉART<sup>a</sup>  
 PhD, chargée de  
 recherche

Virginie CHUY<sup>a,c</sup>  
 Praticien hospitalier  
 universitaire en  
 odontologie et  
 épidémiologie

<sup>a</sup>Université de Bordeaux,  
 Inserm, BPH, U1219,  
 146 rue Léo-Saignat,  
 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup>Activ'Inside,  
 12 zone artisanale  
 commerciale du Lapin,  
 33750 Beychac-et-Caillau,  
 France

<sup>c</sup>Pôle de médecine et  
 de chirurgie bucco-  
 dentaire, CHU Bordeaux,  
 place Amélie-Rabat-Léon,  
 33000 Bordeaux, France

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :  
 jeanne.bardinet.1@  
 u-bordeaux.fr  
 (J. Bardinet).

**L'inflammation chronique joue un rôle considérable dans la progression de maladies telles que le diabète, l'obésité et les cancers. Certains nutriments sont connus pour leurs effets pro- ou anti-inflammatoires. Des profils définis a priori (basés sur la littérature existante) et a posteriori (basés sur des consommations réelles et associés ultérieurement à des marqueurs de l'inflammation) ont été développés pour estimer le potentiel inflammatoire de l'alimentation dans sa globalité. Ils nous permettent aujourd'hui d'agir en modifiant nos comportements alimentaires pour limiter le développement des maladies liées aux processus inflammatoires.**

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** – a posteriori ; a priori ; inflammation chronique ; nutriment ; profil

**Inflammatory profiles and indexes.** Chronic inflammation plays a significant role in the progression of diseases such as diabetes, obesity and cancers. Some nutrients are known for their pro- or anti-inflammatory effects. Profiles defined a priori (based on existing literature) and a posteriori (based on actual consumption and subsequently associated with markers of inflammation) were developed to estimate the inflammatory potential of the diet as a whole. Today they allow us to act by modifying our eating behaviors to limit the development of diseases linked to inflammatory processes.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** – a posteriori; a priori; chronic inflammation; nutrient; profile

De profondes modifications dans les habitudes alimentaires sont observées depuis des décennies, portées par le désir sociétal de consacrer moins de temps aux tâches domestiques. Les innovations technologiques telles que la généralisation du frigidaire dans les cuisines ainsi que les procédés de transformation qui se sont progressivement perfectionnés ont permis d'augmenter les temps de conservation des aliments, de diversifier l'offre alimentaire et de faciliter la préparation des repas, améliorant notre quotidien tout en assurant la sécurité sanitaire des denrées consommées.

Ces progrès, combinés à des changements plus profonds dans les modes de vie et à l'évolution des connaissances médicales, ont participé à la diminution de la prévalence des maladies infectieuses. Ces dernières ont toutefois été remplacées par des maladies chroniques et dégénératives, orientant la recherche biomédicale vers un questionnement constant autour de leurs causes et de leurs mécanismes. Si les évolutions alimentaires ont en effet été avantageuses sous certains aspects, la disparition de l'alimentation traditionnelle, principalement végétale et peu transformée, au profit d'une alimentation qui favorise les produits transformés, enrichis en sucres, sel et matières grasses, à fortes densités énergétiques, et généralement pauvres en composés bénéfiques, continue de questionner en raison de ses effets

délétères sur l'organisme. Parmi les processus physiopathologiques qui seraient directement et indirectement influencés par les consommations alimentaires figurent les processus inflammatoires [1]. L'inflammation est avant tout une réaction défensive immédiate de l'organisme face à une blessure ou un agent pathogène : cette réponse aiguë essentielle est déclenchée par l'activation du système immunitaire et permet à l'hôte de se protéger [2]. Elle est caractérisée par la libération de nombreuses molécules telles que des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, l'interleukine [IL] 6, le facteur de nécrose tumorale alpha [TNF $\alpha$ ] et l'IL-1 $\beta$ ) et des radicaux libres (agents oxydants).

N'étant pas spécifique, cette réponse inflammatoire n'est cependant pas toujours efficace et peut devenir chronique [3,4]. Si elle évolue à bas bruit de manière asymptomatique, il est alors question d'inflammation chronique de bas-grade ou *inflammaging* car elle est un moteur du vieillissement de l'organisme [5]. Aujourd'hui, les preuves scientifiques soutiennent le rôle prépondérant de l'inflammation chronique dans le vieillissement et l'établissement, le maintien et la progression des maladies, en particulier des maladies chroniques telles que l'obésité et les cancers [6].

Certains nutriments sont connus pour leur potentiel anti-inflammatoire, comme les vitamines C, D et E qui limitent la production de cytokines pro-inflammatoires,

ainsi que la vitamine A, qui inhibe celle de l'interféron-alpha [7,8]. Au contraire, d'autres nutriments sont connus pour leurs effets pro-inflammatoires : la consommation d'acides gras saturés ou l'excès de glucose, par exemple, activent les cellules de l'inflammation (neutrophiles et macrophages) et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires [1].

Il est cependant difficile d'expliquer précisément la séquence et le degré d'implication de l'ensemble de ces éléments qui, très probablement, se produisent en parallèle et s'alimentent mutuellement, d'autant plus que les aliments et les nutriments ont de potentiels effets synergiques lorsqu'ils sont consommés ensemble. L'alimentation, comme facteur d'exposition modifiable, est donc au cœur des préoccupations dans la recherche sur les maladies chroniques et le vieillissement car elle constitue un levier potentiel pour limiter l'installation d'un état inflammatoire chronique de bas-grade ou pour participer à sa résolution. Ainsi, plusieurs profils caractérisant le potentiel inflammatoire de l'alimentation dans son ensemble ont été proposés pour étudier le rôle de l'alimentation globale dans les processus inflammatoires et in fine émettre des recommandations en faveur d'un régime alimentaire dit anti-inflammatoire.

### Profils/index inflammatoires a priori

Les profils alimentaires a priori sont des régimes alimentaires identifiés par la recherche scientifique pour leurs effets, bénéfiques ou au contraire néfastes pour la santé. L'exemple le plus commun concernant les profils a priori qui mesurent le potentiel inflammatoire de l'alimentation est le *Dietary Inflammatory Index* (DII).

♦ **Le DII, soit l'indice inflammatoire alimentaire**, a été proposé pour la première fois en 2009 et a été mis à jour en 2014 [9]. Il repose sur les apports en 45 paramètres alimentaires sélectionnés pour leur association avec six biomarqueurs de l'inflammation (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  et protéine C réactive) d'après une recherche bibliographique approfondie se basant sur plus de 6 500 articles scientifiques.

♦ **Ces travaux ont abouti à la création d'une base de données mondiale**, représentative par région de la consommation moyenne ( $\pm$  écart type) des 45 paramètres alimentaires identifiés. En parallèle, un "score inflammatoire" a été estimé pour chaque paramètre alimentaire : effet significativement pro-inflammatoire, anti-inflammatoire ou nul, pondéré par le niveau de preuve. Les scores des 45 paramètres alimentaires retenus dans le DII mis à jour sont présentés dans le *tableau 1* [9,10].

♦ **Le score inflammatoire de l'alimentation d'un individu donné** est calculé de la manière suivante : l'apport alimentaire de chacun des 45 paramètres est



La disparition de l'alimentation traditionnelle au profit d'une alimentation qui favorise les produits transformés, enrichis en sucres, sel et matières grasses, à fortes densités énergétiques, continue de questionner en raison de ses effets délétères sur l'organisme.

tout d'abord standardisé à la population (en soustrayant la moyenne et en divisant par l'écart type) puis transformé et multiplié par son score inflammatoire (*tableau 1*) ; l'ensemble des valeurs obtenues est ensuite sommé pour former le score inflammatoire total de l'individu. Ainsi, le score DII total représente l'apport alimentaire sur une échelle d'inflammation : l'extrémité basse de l'échelle correspond au maximum anti-inflammatoire ; l'extrémité haute au maximum pro-inflammatoire.

♦ **Le DII a pour avantage d'étudier l'alimentation de manière globale**, tout en s'affranchissant des recommandations des sociétés savantes qui pourraient évoluer avec le temps et des cuisines locales, comme le traditionnel régime méditerranéen, qui ne peuvent être appliquées dans toutes les régions du monde du fait des divergences culturelles. D'autres améliorations ont été apportées au DII, comme l'*Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index*, dans lequel les scores nutritionnels ont été corrigés de l'apport énergétique, également associé au potentiel inflammatoire, ou le *Children's Dietary Inflammatory Index*, qui est adapté aux enfants [9].

♦ **De nombreuses études observationnelles** ont examiné l'association du DII avec le risque de maladie chronique. En 2021, une revue parapluie intégrant plusieurs méta-analyses en a fait la synthèse [11]. L'adhésion à un régime alimentaire pro-inflammatoire était associée à 27 des 38 états de santé étudiés avec un niveau de preuve convaincant pour l'infarctus du myocarde et très suggestif pour la mortalité toutes causes confondues et le cancer (de manière globale et plus spécifiquement, les cancers colorectaux, pancréatiques, respiratoires et oraux).

Tableau 1. Scores inflammatoires des 45 paramètres alimentaires inclus dans le DII<sup>a</sup>.

Paramètres alimentaires	Score inflammatoire	Paramètres alimentaires	Score inflammatoire
Alcool (g)	- 0,278	Gingembre (g)	- 0,453
Acide gras mono-insaturé (g)	- 0,009	Isoflavone (mg)	- 0,593
Acide gras oméga 3 (g)	- 0,436	Magnésium (mg)	- 0,484
Acide gras oméga 6 (g)	- 0,159	Oignon (g)	- 0,301
Acide gras polyinsaturé (g)	- 0,337	Poivre (g)	- 0,131
Ail (g)	- 0,412	Protéine (g)	0,021
Anthocyanidine (mg)	- 0,131	Romarin (mg)	- 0,013
β-carotène (μg)	- 0,584	Safran (g)	- 0,140
Caféine (g)	- 0,110	Sélénium (μg)	- 0,191
Carbohydate (g)	0,097	Thé noir/vert (g)	- 0,536
Cholestérol (mg)	0,110	Thym/origan (mg)	- 0,102
Curcuma (mg)	- 0,785	Vitamine A (ER)	- 0,401
Énergie (Kcal)	0,180	Vitamine B1 ou thiamine (mg)	- 0,098
Eugénol (mg)	- 0,140	Vitamine B2 ou riboflavine (mg)	- 0,068
Fer (mg)	0,032	Vitamine B3 ou niacine (mg)	- 0,246
Fibre (g)	- 0,663	Vitamine B6 (mg)	- 0,365
Flavan-3-ol (mg)	- 0,415	Vitamine B9 ou acide folique (μg)	- 0,190
Flavone (mg)	- 0,616	Vitamine B12 (μg)	0,106
Flavonol (mg)	- 0,467	Vitamine C (mg)	- 0,424
Flavonone (mg)	- 0,250	Vitamine D (μg)	- 0,446
Graisse saturée (g)	0,373	Vitamine E (mg)	- 0,419
Graisse totale (g)	0,298	Zinc (mg)	- 0,313
Graisse trans (g)	0,229		

DII : Dietary Inflammatory Index ; ER : équivalent rétinol (1 ER = 1 μg de rétinol).  
<sup>a</sup>Étude de développement du DII, Columbia, Caroline du Sud, États-Unis, 2011-2012 [10].

### Références

[1] Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells* 2021;10(11):3164.

[2] Zweifach BW, Grant L, McCluskey RT. The inflammatory process, Vol2. Amsterdam (Pays-Bas): Elsevier Science; 2014.

[3] Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* 1997;2:d12-26.

[4] Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994;305(2):253-64.

[5] Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, et al. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev* 2022;77:101596.

[6] Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol* 2016;29:77-89.

♦ **L'élaboration de profils ou index inflammatoires a priori** se base donc sur la littérature existante dans le but d'estimer le potentiel inflammatoire de l'alimentation. Cependant, cette méthode n'inclut que les aliments ou nutriments connus pour leurs effets pro- ou anti-inflammatoires et ne prend pas en compte l'ensemble des consommations.

### Profils/index inflammatoires a posteriori

Il existe une autre façon d'explorer l'inflammation induite par l'alimentation, celle-ci consiste en effet à identifier des profils alimentaires qui sont propres à une population d'étude, représentant ainsi les habitudes alimentaires, puis à explorer les associations entre ces profils a posteriori et des marqueurs inflammatoires.

♦ **La méthode la plus utilisée** pour distinguer des profils alimentaires en épidémiologie nutritionnelle est l'analyse en composante principale (ACP). À partir d'un grand nombre d'informations par individu (les quantités de chaque aliment consommé sur une journée par exemple), cette méthode consiste à réduire la dimension de ces informations en distinguant les profils expliquant au mieux la variabilité – au niveau des consommations alimentaires – de la population étudiée [12]. Cette méthode permet d'identifier des "types" de consommation que l'on peut traduire en "régimes" propres à la population d'étude, qui ne reflètent pas nécessairement des habitudes saines ou malsaines, mais plutôt les consommations réelles (déclarées). L'étude de l'association entre l'inflammation/des marqueurs inflammatoires et ces régimes permet ensuite d'identifier ceux associés à un processus pro- ou anti-inflammatoire.



Certains nutriments sont connus pour leur potentiel anti-inflammatoire, comme les vitamines C, D et E qui limitent la production de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la vitamine A.

♦ **Une seconde méthode de réduction de dimension**, la régression de rang réduit (RRR), est aussi régulièrement utilisée pour distinguer des profils alimentaires a posteriori qui sont associés à des indicateurs d'intérêt spécifiés au préalable [13]. Cette méthode identifie un ou des profils alimentaires expliquant au mieux la variabilité d'indicateurs choisis – des biomarqueurs inflammatoires dans l'étude de l'inflammation – dans la population d'étude.

♦ **Pour illustrer ces deux méthodes et leur application**, une récente revue de la littérature résumant les résultats de douze études portant sur l'association entre des profils alimentaires estimés a posteriori (utilisant l'ACP ou la RRR) et l'inflammation chronique de bas-grade chez les adultes peut être citée en exemple [14]. Les études utilisant la méthode ACP avaient identifiés des régimes alimentaires qualifiés de sains ou de prudents (consommation élevée de fruits, légumes, céréales complètes, noix et produits laitiers allégés) qui étaient associés à de plus faibles niveaux de marqueurs inflammatoires, et des régimes occidentaux (consommation élevée de céréales raffinées, viandes rouges et transformées, pizzas et fast-food, pommes de terre, sucreries, sucre et boissons à haute teneur énergétique), associés à de plus hauts niveaux d'inflammation. Aussi, les études utilisant la méthode RRR avaient identifié des consommations plus élevées de fruits frais, légumes et céréales, et des consommations plus faibles de viandes rouges et transformées, boissons sucrées et céréales raffinées comme des éléments communs aux profils

alimentaires associés négativement aux marqueurs inflammatoires.

♦ **L'identification de profils inflammatoires a posteriori se base donc** sur les consommations réelles des populations et prend en considération les effets synergiques des aliments et nutriments consommés ensemble, ce qui est un grand avantage. Cependant, ces profils restent spécifiques aux populations étudiées et ne sont pas toujours transférables d'une population à l'autre.

## Conclusion

L'alimentation est source d'éléments pro- et anti-inflammatoires largement impliqués dans les processus physiopathologiques qui conditionnent notre état de santé. La caractérisation d'une alimentation à l'aide d'un profil inflammatoire a priori prend en compte les nutriments consommés identifiés comme anti- ou pro-inflammatoires dans la littérature scientifique ; la détermination d'un profil inflammatoire a posteriori, l'effet concomitant de ces nutriments consommés ensemble à partir des consommations réelles d'une population. Ces profils ont donc chacun leurs particularités et sont tous deux pertinents face à l'évolution des maladies liées à une inflammation chronique de bas-grade. En effet, en mesurant le potentiel inflammatoire de notre alimentation, ils nous permettent aujourd'hui d'agir en modifiant nos comportements alimentaires pour limiter le développement des maladies liées aux processus inflammatoires. ▶

## Références

- [7] Koppula S, Akther M, Haque ME, Kopalli SR. Potential nutrients from natural and synthetic sources targeting inflammaging—a review of literature, clinical data and patents. *Nutrients* 2021;13(11):4058.
- [8] Poles J, Karhu E, McGill M, et al. The effects of twenty-four nutrients and phytonutrients on immune system function and inflammation: a narrative review. *J Clin Transl Res* 2021;7(3):333–76.
- [9] Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, et al. Perspective: the dietary inflammatory index (DII)—lessons learned, improvements made, and future directions. *Adv Nutr* 2019;10(2):185–95.
- [10] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17(8):1689–96.
- [11] Marx W, Veronese N, Kelly JT, et al. The dietary inflammatory index and human health: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Adv Nutr* 2021;12(5):1681–90.
- [12] Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):3–9.
- [13] Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, et al. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004;159(10):935–44.
- [14] Norde MM, Collese TS, Giovannucci E, Rogero MM. A posteriori dietary patterns and their association with systemic low-grade inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2021;79(3):331–50.

Déclaration de liens d'intérêts  
Les autrices déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## ANNEXE III : Fréquentiel alimentaire au 1<sup>er</sup> suivi dans 3C



## FRÉQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Numéro de volontaire : . . . . .

Code à quatre lettres : . . . .  
(inscrit sur votre carte)

Date : . . / . . / . .

**Questionnaire à retourner, une fois rempli, à:  
SU.VI.MAX, BP 262, 75122 Paris 03**

Vous reconnaitrez, sous une présentation un peu différente, ce questionnaire destiné à recueillir des informations sur votre consommation alimentaire habituelle et sur certains points spécifiques de cette alimentation.

Vous avez, en effet, déjà répondu à ces questions au cours de l'année 1997 et l'objet de ce second envoi est d'apprécier les modifications éventuelles de vos habitudes au cours des années écoulées depuis cette époque.

Répondez avec une grande attention en vous référant à votre alimentation habituelle (si vous avez récemment modifié votre alimentation, répondez sur vos habitudes antérieures aux dernières modifications).

Vous rencontrerez principalement deux types de questions.

**1. Des questions sur la fréquence moyenne de consommation de tel ou tel aliment:**

	<b>Jamais ou &lt; 1 fois/mois</b>	<b>Nombre de fois par mois</b>	<b>Nombre de fois par semaine</b>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

- ✓ Si vous ne consommez jamais, ou très rarement l'aliment considéré, cochez la case située dans la colonne « Jamais ».
- ✓ Si vous consommez régulièrement l'aliment, mais moins d'une fois par semaine, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par mois ».
- ✓ Enfin si vous le consommez une fois par semaine ou plus, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par semaine ».

**2. Des questions sur la fréquence relative de consommation de telle ou telle variété d'une classe d'aliments:**

	<b>toujours</b>	<b>le plus souvent</b>	<b>rarement</b>	<b>jamais</b>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- ✓ Cochez, sur chaque ligne, la case qui correspond le mieux à vos habitudes.

**Dans tous les cas, ne cochez qu'une seule case par ligne.**

*Merci de votre patience !*

## RÉPARTITION DES PRISES

Combien de fois prenez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Un petit déjeuner (au moins une boisson sucrée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un déjeuner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un dîner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le petit déjeuner et le repas de midi	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le repas de midi et le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire la nuit, après le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chicorée (Ricorée, Nescorée,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chocolat (ou une boisson chocolatée)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

\* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.



## AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscottes, triscottes, cracottes,...	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
confiture	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
gateaux	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sucre (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
potatoes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

\* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

## REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pommes de terre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

\* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

## EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscottes, triscottes, cracottes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
confiture	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
croissanterie ou viennoiserie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits confiturés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits chocolatés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
gâteaux	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sucre (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bonbons, chocolat ou barres chocolatées	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Que buvez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
autre boisson chaude (tisane, chicorée, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
alcool fort	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

## QUESTIONS GÉNÉRALES

**Pour chacun des aliments suivants, indiquez quel ou quels types vous consommez habituellement.**

		toujours	le plus souvent	rarement	jamais
<b>Lait</b>	entier	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	demi-écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Yaourts</b>	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Fromages blancs</b>	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Autres fromages</b>	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Petits suisses</b>	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Crème fraîche</b>	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Mayonnaise</b>	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Vinaigrette (prête à l'emploi)</b>	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Confiture</b>	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Chocolat</b>	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Chewing-gum</b>	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans sucre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Soda</b>	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé en sucre (light)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Bière</b>	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Apéritif</b>	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Consommez-vous d'autres types de produits allégés que ceux déjà cités ci-dessus ? Si oui, lesquels:



**Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?**

	<b>toujours</b>	<b>le plus souvent</b>	<b>rarement</b>	<b>jamais</b>
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**En accompagnement ou sur les tartines, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?**

	<b>toujours</b>	<b>le plus souvent</b>	<b>rarement</b>	<b>jamais</b>
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?**

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Dans les boissons chaudes, qu'utilisez-vous habituellement ?**

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
sucre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**A table, ajoutez-vous du sel aux aliments ?**

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
ajout de sel à table	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Quel type de sel consommez-vous le plus souvent ?**

iodé seul       iodé et fluoré       artisanal (Guérande, ...)       Je ne sais pas

**Consommez-vous des aliments en conserve ou surgelés ?**

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
conserves	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
surgelés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

ANNEXE IV : Représentation graphique des hypothèses causales entre potentiels facteurs de confusion, exposition nutritionnelle et symptomatologie dépressive

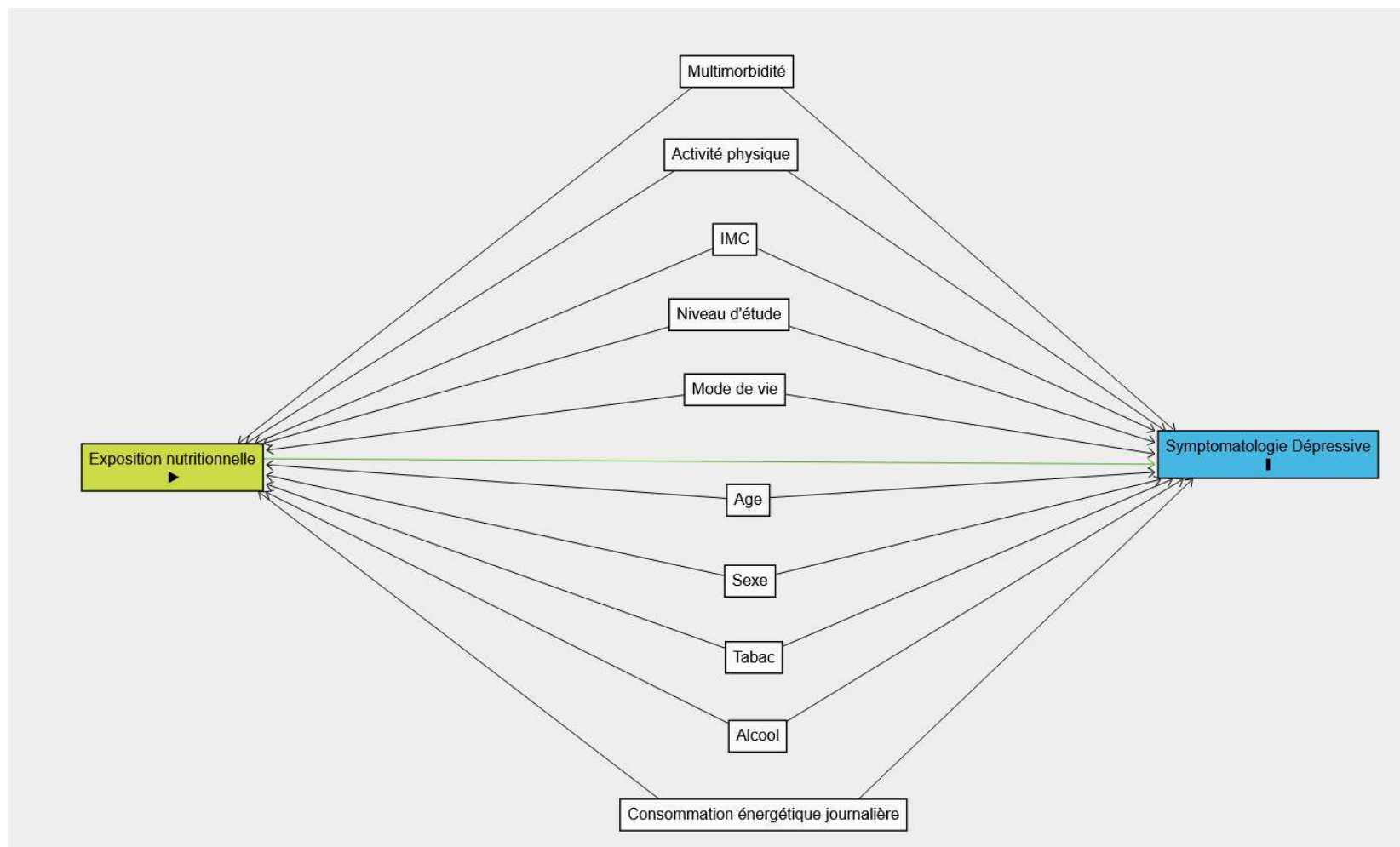


Figure 32: Diagramme acyclique causal de la relation entre une exposition nutritionnelle et la symptomatologie dépressive

## ANNEXE V : Profils nutritionnels et risque de Symptomatologie Dépressive

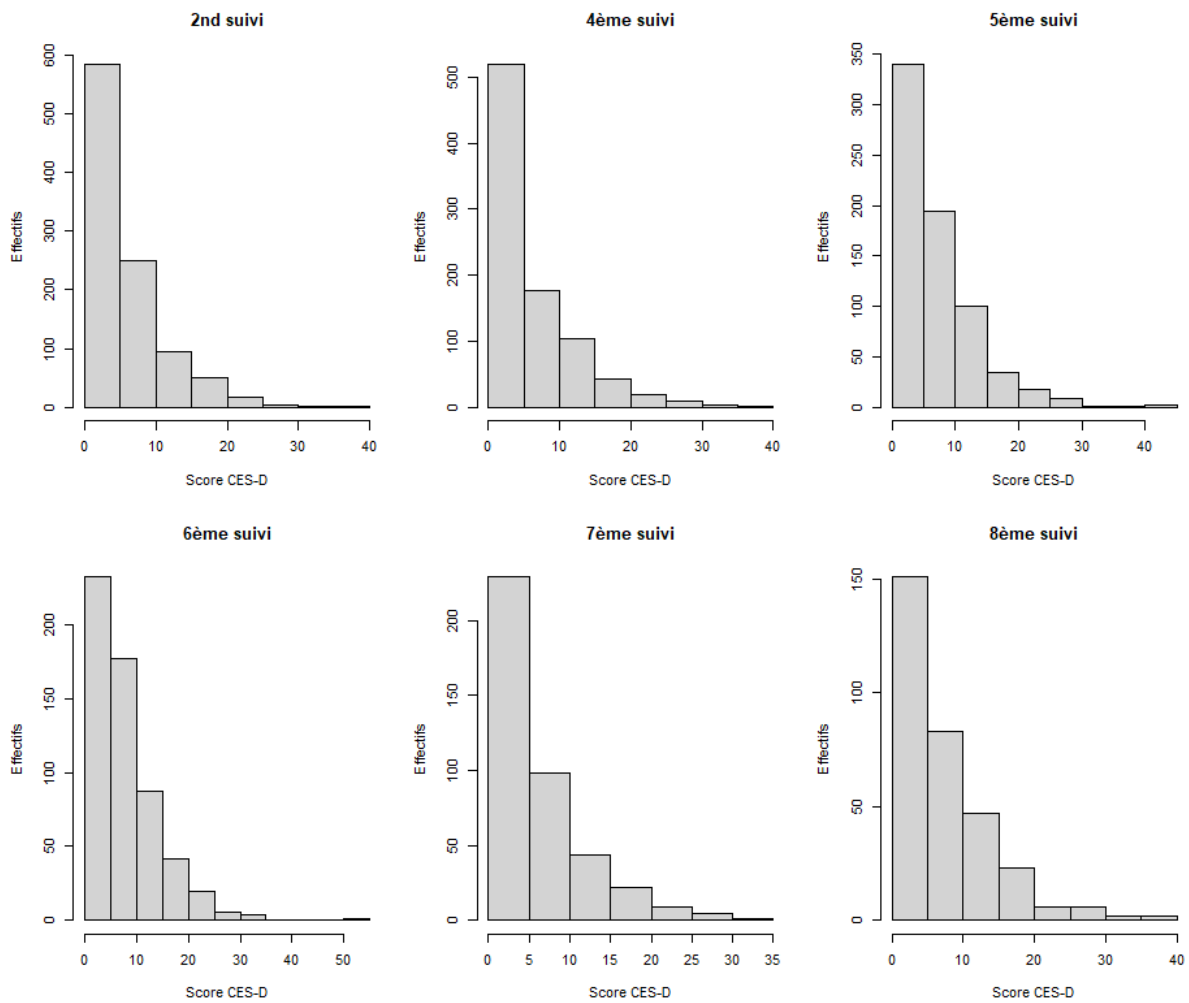


Figure 33: Représentation du score CES-D en fonction des effectifs à chaque temps de suivi, cohorte des 3-Cités Bordeaux, 2001-2017 (n=1016).

ANNEXE VI : Data-driven dietary patterns and risk for depressive symptomatology  
over 15 years among community-dwelling older adults

**Tentative journal:** Journal of the American Geriatrics Society

**Data-driven dietary patterns and risk for depressive symptomatology over 15 years among community-dwelling older adults**

Virginie Chuy<sup>1,2</sup>, Jeanne Bardin<sup>1</sup>, Clara Gobin-Bourdet<sup>1</sup>, Cédric Galéra<sup>1,3</sup>, Isabelle Carrière<sup>4</sup>, Catherine Helmer<sup>1,5</sup>, Cécilia Samieri<sup>1</sup>, Audrey Cougnard-Grégoire<sup>1,†</sup>, Catherine Féart<sup>1,†</sup>

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>2</sup>CHU de Bordeaux, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaire, F-33000 Bordeaux, France

<sup>3</sup>CHU de Bordeaux, Child and Adolescent Psychiatry Department, F-33000 Bordeaux, France

<sup>4</sup>Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ. Montpellier, INSERM, F-34091 Montpellier, France

<sup>5</sup>Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, F-33000 Bordeaux, France

† These authors share last authorship.

*Correspondence:* Virginie Chuy, Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France. E-mail: [virginie.chuy@u-bordeaux.fr](mailto:virginie.chuy@u-bordeaux.fr)

## **Abstract**

**Objectives:** Diet and sex are both involved in key biological processes of depression, but the study of sex-specific dietary exposures using a comprehensive approach has been overlooked thus far, especially in older adults. This study investigated the association between sex-specific dietary patterns and the risk of depressive symptomatology in older adults.

**Design:** The Three-City Bordeaux cohort, a 15-year prospective population-based cohort study.

**Setting:** Bordeaux, France.

**Participants:** 446 men and 575 women free of depressive symptomatology (defined as a Center for Epidemiological Studies-Depression score  $\geq 16$  and/or antidepressant use) for 2 years and who answered a dietary survey allowing the identification of five sex-specific dietary patterns.

**Measurements:** Depressive symptomatology was subsequently assessed every 2 to 3 years over 15 years. Associations between dietary patterns and the risk of depressive symptomatology were estimated using mixed-effects logistic models adjusted for age, education, living alone, smoking status, physical activity, body mass index, multimorbidity and total energy intake.

**Results:** Incident depressive symptomatology was documented in 140 men (31%) and 253 women (44%). Among women, compared with the “healthy” dietary pattern, the “small eaters” and “charcuterie, starchy foods” dietary patterns were significantly associated with 3-fold higher odds of developing depressive symptomatology over time (adjusted odds ratios: 2.86 [95% confidence interval: 1.58, 5.19] and 2.72 [1.47, 5.03], respectively).

**Conclusions:** Older women with low food intake overall or diets rich in charcuterie and starchy foods may have an increased risk of experiencing depressive symptomatology. These results support dietary approaches for the prevention of depression in older adults.

**Keywords:** depression, depressive disorders, diet, older adults, longitudinal study.

## **Introduction**

Depression is estimated to affect 6% of people older than 65 years worldwide<sup>1</sup>. This mental health condition in older adults is a significant risk factor for social isolation, disability<sup>2</sup>, Alzheimer's disease<sup>3</sup>, and mortality<sup>4</sup>, including suicide<sup>5</sup>. Treatments exist and usually involve antidepressant medication and psychotherapy<sup>6</sup>, but with associated elevated costs both for individuals and society. In 2019, for instance, 93 million euros were spent by the French Healthcare System on antidepressants for 2.3 million users over the age of 65<sup>7</sup>. Additionally, the efficacy of these treatments appears to be only partial<sup>6,8</sup>; hence, there is a need to develop effective preventive strategies, for instance, by focusing on modifiable environmental risk factors suspected to affect the occurrence of depression, such as dietary exposures<sup>9</sup>.

Studying the associations between dietary intakes of isolated foods or nutrients and the risk of depression appears useful to understand its underlying mechanisms, but this approach cannot capture the whole complex features of the diet and the interactions between foods or nutrients.

To achieve a more comprehensive approach to dietary exposures, identifying dietary patterns is an alternative interesting strategy. When derived from observational data using exploratory approaches, dietary patterns summarize information on numerous healthy and unhealthy foods and beverages concomitantly consumed, providing comprehensive insights into actual dietary intakes within a given sample. To our knowledge, only three longitudinal studies have applied this strategy to the relationship between diet and depression in adults aged over 65 years<sup>10-12</sup>. Among these studies, no association with the risk of incident depression was observed in Chinese and Canadian samples after short follow-ups (~3–4 years)<sup>10,11</sup>. In contrast, a 7-year follow-up study in an American sample reported that higher adherence to a diet with a high intake of processed foods and/or foods rich in fat and simple carbohydrates was significantly associated with higher depressive symptoms over the study period, although only to a small extent<sup>12</sup>.

Evidence from large-scale longitudinal studies on the relationship between dietary patterns and depression in older adults thus remains scarce. Additionally, since depressive symptoms can fluctuate, multiple assessments during the follow-up study period are required but are not always performed. The influence of sex on the diet-depression relationship also remains understudied, although sex differences are increasingly being described in the mechanisms of depression<sup>13</sup>. The objective of the present study was to examine the associations between sex-specific dietary patterns and the risk of depressive symptomatology, assessed up to 6 times over 15 years, in community-dwelling older adults of the French Three-City (3C) Bordeaux cohort.

## **Methods**



### *Study design and participants*

This study was conducted within the Bordeaux sample of the 3C study, a prospective cohort study of vascular risk factors for dementia whose methodology has been previously described<sup>14</sup>. In 1999-2000, noninstitutionalized community dwellers aged 65 years or older were randomly recruited from the electoral rolls of Bordeaux. Face-to-face interviews with a neuropsychologist were performed at home for each participant at enrollment and at years 2, 4, 7, 10, 12, 14, and 17.

The baseline for the present study was the first follow-up when the initial data collection was completed with a food frequency questionnaire (FFQ) and a 24-hour dietary recall. Participants included for the present analysis were those with complete information on the FFQ allowing identification of dietary patterns<sup>15</sup>; free of depressive symptomatology for 2 years (20-item Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale score <16<sup>16</sup>, no antidepressant use and no self-report of a physician diagnosis of depression); and with at least one follow-up for depressive symptoms over 15 years.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Consultative Committee for the Protection of Persons participating in Biomedical Research of the Kremlin-Bicêtre University Hospital (Paris, France). All participants provided written informed consent prior to enrollment.

### *Depressive symptomatology*

The presence of depressive symptoms was assessed at each follow-up visit using the French version of the 20-item CES-D<sup>17</sup>. Participants evaluated how frequently they experienced each item over the past week with a 4-point Likert scale ranging from 0 (never, rarely) to 3 (frequently, most of the time), and a total score (range 0–60) was calculated. Participants were also asked to report medication use in the past month. Prescriptions and medication packaging were checked, and the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical classification was applied to identify antidepressant use (N06A). The primary outcome of this study was the occurrence of depressive symptomatology (CES-D  $\geq 16$ <sup>16</sup> and/or antidepressant use) over time. Secondary analyses were performed with the CES-D  $\geq 16$  alone given that antidepressants may sometimes be prescribed for the treatment of conditions other than depression; and by using the sex-specific French CES-D cutoff scores (women  $\geq 23$  and men  $\geq 17$ )<sup>17</sup>.

### *Dietary patterns*

At baseline, each participant completed the FFQ at home with the help of a trained dietician. Frequencies of consumption of 148 foods and beverages were recorded for each of the 3 main daily meals and 3 between-meal snacks. The items (expressed as the average number of weekly servings) were then aggregated into 20 food and beverage groups from which dietary clusters were derived (according to a hybrid clustering method previously described<sup>15</sup>). Separate analyses were run for men and women because differences in dietary habits across sexes were expected and five sex-specific clusters were identified. **Figures 1 and 2 in Supplemental Digital Content** show the contribution of the food and beverage groups for each cluster. Three patterns labeled “healthy” (high consumption of fruits, vegetables, and fish and other seafood), “small eaters” (low intake of all food groups) and “biscuits, snacking” were found for both sexes. The fourth pattern was a “charcuterie, meat, alcohol” pattern among men and a “charcuterie, starchy foods” pattern among women (‘charcuterie’ means prepared meat products, such as bacon, ham, sausage, terrines, rillettes, pâtés, etc.). A fifth pattern included “pasta eaters” among men and “pizza, sandwich” eaters among women.

### *Covariates*

Sociodemographic information included sex, age, education (no or primary school/secondary/high school/university), monthly income (<1,500€/>1,500€/refused to answer), marital status (married/divorced, separated, single or widowed) and living arrangement (alone/not alone). Lifestyle habits were also recorded, including smoking status (never smokers/former or current smokers) and physical activity (yes/no/no answer). Individuals were considered physically active if they declared participating in one sport activity per week or engaging in daily leisure activities such as walking or gardening.

Regarding clinical characteristics, body mass index (BMI) was computed as the weight to height squared ratio (kg/m<sup>2</sup>). Multimorbidity was defined as the presence of two or more chronic diseases, including cancer, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, angina, cardiac rhythm disorders, cardiac failure, arteritis, myocardial infarction, history of stroke, asthma, Parkinson’s disease, dyspnea, osteoporosis, thyroid diseases, and dementia<sup>18</sup>. These diseases were self-reported except for hypertension (blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg or use of antihypertensive medication) and dementia (clinically diagnosed). Antidiabetic and lipid-lowering medications were also considered in addition to self-reporting to define diabetes and hypercholesterolemia. When information on diseases was insufficient to assess multimorbidity (7 participants), consumption of  $\geq 4$  medications (the median of the present sample) was used as a proxy.

Finally, total daily energy intake (kcal/d) was estimated using the 24-hour dietary recall<sup>19</sup>. Participants were asked to report all dietary intakes they had, with serving sizes, during the 24 hours preceding their awakening on the day of the interview.

All covariates were ascertained at the time of completing the FFQ, except smoking status, which was assessed 2 years before.

### *Statistical analyses*

All analyses were stratified by sex. Baseline characteristics were described and compared between dietary clusters using the chi-square test and Fisher's exact test for qualitative variables and ANOVA and Kruskal–Wallis tests for quantitative variables. We also described the incidence of depressive symptomatology by cluster and the nature of the events (isolated: 1 documented event over the follow-up period; recurrent:  $\geq 2$  documented events with remission observed in between; persistent:  $\geq 2$  documented events with no remission observed in between). Given the possible repetition of the occurrence of depressive symptomatology over time and that follow-up assessments within individuals are correlated, mixed-effects logistic regressions were used to study the associations between dietary patterns and the risk of depressive symptomatology over time. All models included a random intercept and we added in a random slope for age when considering individual-specific time trajectories significantly improved the goodness of fit based on a likelihood-ratio test. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using the “healthy” cluster as a reference. In addition to age, models were also adjusted for the baseline value of potential confounders identified from the literature and with the directed acyclic graph approach<sup>20</sup>, which included education, living arrangement, smoking status, physical activity, BMI, multimorbidity and total energy intake. Monthly income was not included in the set of adjusting covariates to avoid overfitting because education and monthly income were not statistically independent in this sample ( $p$  from Chi-square test  $< 10^{-10}$ ). Adjusting covariates with missing data were BMI ( $< 2\%$  missing values), total energy intake ( $< 0.5\%$ ) and physical activity (22%). Given that these data could be missing “not at random”, they were not imputed. A “no answer” category was created for physical activity, while participants with missing data on BMI and total energy intake were excluded from the analyses. Penalized splines and fractional polynomials were used to verify the linear relationships between quantitative variables and depressive symptomatology. Interactions between dietary patterns and age were also tested and found to be nonsignificant in all models, indicating that there was no effect modification of the studied associations by age. Analyses were performed with R software (version 4.1.2), and statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

Of 2,104 community dwellers enrolled in the 3C Bordeaux cohort, 1,755 participants were visited at the first follow-up, of whom 1,602 completed the FFQ, allowing identification of dietary patterns. We excluded 485 participants with depressive symptomatology within the previous 2 years, 17 participants with missing information on depressive symptoms within the previous 2 years, and 79 with no follow-up for depressive symptoms. A total of 1,021 participants (446 men, 575 women) were included in the present analysis. **Supplemental Table 1** compares the characteristics of the included vs. not included participants: significant differences were observed between the two groups for all covariates, except BMI and multimorbidity, and in the distribution between the dietary patterns.

The “healthy” pattern was observed in 122 men and 149 women, the “small eaters” pattern in 135 men and 185 women, and the “biscuits, snacking” pattern in 33 men and 65 women. The “charcuterie, meat, alcohol” and the “pasta eaters” patterns were observed in 67 and 89 men, respectively. The “charcuterie, starchy foods” and “pizza, sandwich” patterns were observed in 152 and 24 women, respectively.

In both men and women, the mean ( $\pm$  standard deviation) age at baseline was approximately 75 ( $\pm$  5) years (**Tables 1 and 2**). Baseline characteristics did not differ significantly between clusters among men, except for total energy intake. Indeed, in men, as well as in women, the “small eaters” clusters exhibited significantly lower mean daily energy intake than the “healthy” clusters. Furthermore, compared with women with a “healthy” dietary pattern, women with a “small eaters” pattern were significantly more likely to have a low income, and women with a “charcuterie, starchy foods” pattern were significantly more likely to be married, not live alone and have a high income.

The median [interquartile range] follow-up for this study was 12.1 [5.1] years, during which 140 men (31%) and 253 women (44%) were identified with depressive symptomatology at least once. Incident depressive symptomatology was more often observed in the “biscuits, snacking” cluster among men (36%) and in the “small eaters” cluster (50%) among women (**Table 3**).

In mixed models, no association was observed in men between dietary patterns and incident risk of depressive symptomatology (CES-D  $\geq$ 16 and/or antidepressant use), taking the “healthy pattern” as a reference, and after controlling for age, education, living arrangement, smoking status, physical activity, BMI, multimorbidity and total energy intake (**Table 4**). In women, compared with the “healthy” cluster, the “small eaters” and the “charcuterie, starchy foods” clusters had approximately 3-fold higher significant odds of developing depressive symptomatology over time

in the fully adjusted models. The “biscuits, snacking” and the “pizza, sandwich” dietary patterns were not associated with the risk of depressive symptomatology over time.

When defining incident depressive symptomatology using only the CES-D  $\geq 16$  threshold, the results were mostly unchanged. In men, the p-value for the overall contribution of the dietary patterns to the odds of developing CES-D  $\geq 16$  over time was 0.308, although OR and 95% CI for the “biscuit, snacking” dietary pattern was 3.78 [1.13, 12.66] compared with the “healthy” cluster (**Table 4**). In addition, in women, the association between the “charcuterie, starchy foods” pattern and the odds of experiencing CES-D  $\geq 16$  was weakened (OR=1.80 [95% CI=0.95, 3.43]), and the p-value for the overall contribution of the dietary patterns to the odds of developing CES-D  $\geq 16$  over time was no longer significant ( $p < 0.058$ ). Finally, applying the sex-specific French CES-D cutoff scores did not significantly change these findings (**Supplemental Table 2**).

## Discussion

This large prospective cohort of community-dwelling older adults revealed that being an older woman with “small eaters” dietary habits (low intake of all food groups) or with a “charcuterie, starchy foods” dietary pattern was significantly associated with three times higher odds of experiencing depressive symptomatology over 15 years compared with being an older woman with a “healthy” dietary pattern (high consumption of fruits, vegetables, and fish and other seafood). Evidence for an association between the “biscuit, snacking” dietary pattern and depressive symptoms over time was also observed in men.

Dietary patterns derived from observational data are sample-dependent, which limits direct comparisons with the results from other studies, especially at the international level. Nevertheless, the strength of this approach is to include all available information on the foods consumed. This comprehensive exploration of diet may reveal new protective or at-risk dietary patterns.

In this study, sex-specific results were highlighted. These results add to findings in young older adults (55-65 years) from the WELL study in which no association between a “healthy” or “unhealthy” dietary pattern and risk of depression was observed in men, whereas women with a healthy dietary pattern had lower levels of depressive symptoms at 3 years<sup>21</sup>. Our findings and those from the WELL study may reflect sex differences in susceptibility to dietary factors affecting mood disorders, although the lack of literature on this topic allows only speculative hypotheses on the underlying mechanisms. Among them, sex hormones could influence the metabolism of nutrients. For instance, female sex hormones promote the conversion of the precursor of omega-3 polyunsaturated fatty acids into their active

compounds<sup>22</sup>. As these nutrients have been suspected to be involved in the regulation of mood<sup>23</sup>, lower levels of intake of the fatty acid precursor may affect women more than men. To further complicate the picture, the relationship between sex hormones and diet could be bidirectional: dietary intake could influence sex hormone levels, which could also participate in mood regulation<sup>24–26</sup>. Another explanation for the sex differences in the results may be related to the longer life expectancy of women, who may have an extended time window to experience depressive symptoms in longitudinal studies compared with men who are more prone to early death<sup>27</sup>.

Our results are also consistent with those of two other longitudinal studies that investigated data-driven dietary patterns, including foods partly characterizing the “charcuterie, starchy foods” or the “biscuits, snacking” pattern of the present sample, although these studies did not report sex-specific results. In the Rush Memory and Aging Project (650 Americans, ~80 years), a dietary pattern defined by a high intake of processed foods and/or foods rich in fat and simple carbohydrates was significantly associated with higher depressive symptoms over 7 years<sup>12</sup>. A similar result was observed over 8 years in the PATH project (1,400 Australians, 60–64 years) when examining a dietary pattern characterized by the consumption of roast meat, sausages, hamburgers, steak, chips, crisps and soft drinks<sup>28</sup>. A comparison can also be drawn between our results on the “small eaters” dietary pattern and findings from the NuAge cohort. In this cohort of 1,300 Canadians (67–84 years), higher energy intake was associated with lower depressive symptoms at 3 years<sup>11</sup>. As our analyses were adjusted for the total energy intake, findings regarding the “small eaters” pattern (which exhibited a lower mean daily energy intake) may suggest that this relationship was not explained by the amount of energy consumed per se but rather by an overall low and potentially inadequate consumption of all foods and nutrients characterizing these eating patterns.

Controversial results exist as well. For instance, in the NuAge cohort, higher adherence to the observed “varied”, “traditional” or “convenience” diets was not associated with the 3-year risk of depression<sup>11</sup>. A lack of association was also reported in a 4-year cohort of 2,200 Chinese (~72 years) for greater adherence to a “vegetable-fruit”, a “snack-drink-milk product” or a “meat-fish” dietary pattern<sup>10</sup>. The shorter follow-ups and the absence of sex-stratified analyses could be possible reasons for these null findings compared with the present study.

Several mechanisms may explain the associations observed in the present study. A common feature of the “small eaters”, “charcuterie, starchy foods” and “biscuits, snacking” patterns compared with the “healthy” pattern is the lower content of high-fiber foods. This bioactive dietary compound modulates the gut microbiota composition and the production of derived metabolites that may regulate mood function *via* the gut–brain axis<sup>29</sup>. The gut microbiota can indeed affect the levels of serotonin, a neurotransmitter highly involved in mood regulation, either directly through its production in the

gut or indirectly by influencing the metabolism and bioavailability of tryptophan, a precursor of serotonin<sup>30,31</sup>. The gut microbiota can also influence the brain inflammatory status, which is closely related to the onset of depression<sup>30</sup>.

Furthermore, dietary fibers modulate the absorption of other nutrients in the gastrointestinal tract and therefore their bioavailability<sup>32</sup>. Dietary fibers also improve the postprandial glucose response<sup>32</sup>, which may balance the detrimental effects of foods high in simple carbohydrates on depressive symptomatology risk<sup>33</sup>. The foods characterizing the “small eaters”, the “charcuterie, starchy foods” and the “biscuits, snacking” patterns may also provide low contents of nutrients considered beneficial in depression (such as omega-3 fatty acids<sup>23</sup>, vitamins<sup>34</sup> and antioxidants<sup>35</sup>) and/or a high content of nutrients considered deleterious (such as simple carbohydrates<sup>33</sup>). Depending on the quantity consumed, these nutrients may positively or negatively modulate depression-related processes such as inflammation<sup>36</sup>, oxidative stress<sup>37</sup> and the production of neurotransmitters<sup>34,38,39</sup>. Although the female “pizza, sandwich” cluster may share these characteristics, it included fewer participants than the other female clusters; thus, the null findings may be a consequence of insufficient statistical power. Overall, our results highlighted the potential benefits of a healthy balanced diet (rich in fruits, vegetables and fish) for preventing the onset of depression in older adults, which was also recently reported in a meta-analysis of observational longitudinal studies<sup>40</sup>.

This study has some limitations. The present sample was healthier than the overall cohort population, suggesting a selection bias, led by the required exclusion of depressed participants at baseline, which may have induced underestimated associations and may affect the generalizability of the results. Regarding the outcome, no clinical diagnosis of depression was performed in the 3C study; as a result, some participants may have been misclassified. However, depressive symptomatology was assessed with the widely used CES-D scale and cutoff scores which are considered valid to detect clinically relevant depressive symptoms<sup>16,17</sup>. Antidepressant use was also taken into consideration, and interviews were performed by neuropsychologists, limiting the number of events that may have been missed. Finally, several clusters had small sample sizes and a small proportion of incident cases, which may have induced a lack of statistical power to detect additional associations.

This analysis has several strengths as well. This is the first study to investigate such a large number of dietary patterns, specifically derived for each sex, in a large population of community-dwelling older adults. Regarding the statistical analyses, the models were adjusted for multiple potential confounders, including physical activity and total energy intake, although residual confounding may persist in this observational study. Furthermore, the long follow-up period, the repeated evaluations of depressive symptoms over time, and the use of mixed models enabled us to model the relationships while accounting for the isolated, persistent, or recurrent aspect of depressive symptomatology over time.

In conclusion, the results of the present study suggest sex specificity in the relationships between dietary patterns and depression in older adults. Older women with diets characterized by low food intake overall or unhealthy diets associated with the consumption of starchy foods and charcuterie may have an increased risk of developing depressive symptomatology. Older men with dietary habits that favor sweet foods and snacks would also have a higher risk of experiencing depressive symptoms over time. Research efforts are still required to better understand the underlying role of sex and of some specific foods and nutrients in mood disorders. However, our work added to an increasing body of evidence supports the hypothesis that improving dietary habits toward more balanced and healthy diets could be a promising nutritional psychiatry approach for the prevention of mood disorders in older adults.



## **Author contributions**

V. Chuy carried out the statistical analysis and wrote the article; J. Bardinet and C. Gobin-Bourdet participated in the analyses and revised the manuscript; C. Galéra and I. Carrière revised the manuscript; C. Helmer participated in the design of the study, the supervision of the data collection and revised the manuscript; C. Samieri participated in the analyses and revised the manuscript; A. Cougnard-Grégoire and C. Féart formulated the research question, participated in the analyses and assisted with writing the article.

## **Conflicts of interest and source of funding**

CF is a partner of a project lead by Activ'Inside, has received consulting fees once in 2019 from Synadiet and honoraria once from Laboratoire Lescuyer for a presentation in November 2019, and is a member of the Administrative Council of the Société Française de Nutrition and the Groupe Lipides et Nutrition. For the remaining authors none were declared. The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques", Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and Long Vie 2007, the "Fondation Plan Alzheimer" (FCS 2009-2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) and F. Hoffmann-La Roche Ltd.

## References

1. World Health Organization: World mental health report: Transforming mental health for all. 2022. Available at <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1433523/retrieve>. Accessed January 2, 2023.
2. Carrière I, Gutierrez LA, Pérès K, et al.: Late life depression and incident activity limitations: influence of gender and symptom severity. *J Affect Disord* 2011; 133:42–50.
3. Sáiz-Vázquez O, Gracia-García P, Ubbillos-Landa S, et al.: Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. *J Clin Med* 2021; 10:1809.
4. Wei J, Hou R, Zhang X, et al.: The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 215:449–455.
5. Yeh S-T, Ng Y-Y, Wu S-C: Association of psychiatric and physical illnesses with suicide in older adults in Taiwan. *J Affect Disord* 2020; 264:425–429.
6. Alexopoulos GS: Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 2019; 9:188.
7. L'Assurance Maladie: Les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022. 2021. Available at [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07\\_rapport-propositions-pour-2022\\_assurance-maladie\\_3.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf). Accessed January 2, 2023.
8. Kok RM, Reynolds CF: Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA* 2017; 317:2114–2122.
9. Marx W, Lane M, Hockey M, et al.: Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry* 2021; 26:134–150.
10. Chan R, Chan D, Woo J: A prospective cohort study to examine the association between dietary patterns and depressive symptoms in older Chinese people in Hong Kong. *PloS One* 2014; 9:e105760.
11. Gougeon L, Payette H, Morais J, et al.: Dietary patterns and incidence of depression in a cohort of community-dwelling older Canadians. *J Nutr Health Aging* 2015; 19:431–436.
12. Cherian L, Wang Y, Holland T, et al.: DASH and Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated With Fewer Depressive Symptoms Over Time. *J Gerontol Biol Sci* 2021; 76:151–156.
13. Bangasser DA, Cuarenta A: Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2021; 22:674–684.
14. 3C Study Group: Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316–325.
15. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, et al.: Dietary patterns derived by hybrid clustering method in older people: association with cognition, mood, and self-rated health. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:1461–1471.
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. *Psychiatry Psychobiol* 1989; 4:163–166.
18. Pilleron S, Pérès K, Jutand M-A, et al.: Dietary patterns and risk of self-reported activity limitation in older adults from the Three-City Bordeaux Study. *Br J Nutr* 2018; 120:549–556.

19. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, et al.: Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr* 2007; 98:1046–1057.
20. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, et al.: Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty.’ *Int J Epidemiol* 2016; 45:1887–1894.
21. Hart MJ, Milte CM, Torres SJ, et al.: Dietary patterns are associated with depressive symptoms in older Australian women but not men. *Br J Nutr* 2019; 122:1424–1431.
22. Baker EJ, Miles EA, Burdge GC, et al.: Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Prog Lipid Res* 2016; 64:30–56.
23. Guu T-W, Mischoulon D, Sarris J, et al.: International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom* 2019; 88:263–273.
24. Clark TD, Reichelt AC, Ghosh-Swaby O, et al.: Nutrition, anxiety and hormones. Why sex differences matter in the link between obesity and behavior. *Physiol Behav* 2022; 247:113713.
25. Ma L, Xu Y, Wang G, et al.: What do we know about sex differences in depression: A review of animal models and potential mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 89:48–56.
26. Zhu Y, Wu X, Zhou R, et al.: Hypothalamic-Pituitary-End-Organ Axes: Hormone Function in Female Patients with Major Depressive Disorder. *Neurosci Bull* 2021; 37:1176–1187.
27. Crimmins EM, Kim JK, Solé-Auró A: Gender differences in health: results from SHARE, ELSA and HRS. *Eur J Public Health* 2011; 21:81–91.
28. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, et al.: Dietary patterns and depressive symptoms over time: examining the relationships with socioeconomic position, health behaviours and cardiovascular risk. *PLoS One* 2014; 9:e87657.
29. Sun Y, Cheng L, Zeng X, et al.: The intervention of unique plant polysaccharides - Dietary fiber on depression from the gut-brain axis. *Int J Biol Macromol* 2021; 170:336–342.
30. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F: The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol* 2020; 11:604179.
31. Marx W, McGuinness AJ, Rocks T, et al.: The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. *Mol Psychiatry* 2020; 26:4158–4178.
32. Weickert MO, Pfeiffer AFH: Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr* 2018; 148:7–12.
33. Hu D, Cheng L, Jiang W: Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2019; 245:348–355.
34. Kennedy DO: B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients* 2016; 8:68.
35. Czarny P, Wigner P, Galecki P, et al.: The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80:309–321.
36. Golonka RM, Xiao X, Abokor AA, et al.: Altered nutrient status reprograms host inflammation and metabolic health via gut microbiota. *J Nutr Biochem* 2020; 80:108360.
37. on behalf of the SPRINTT Consortium, Marzetti E, Calvani R, et al.: Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29:35–42.

38. Harrison FE, May JM: Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009; 46:719–730.
39. Mayne PE, Burne THJ: Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci* 2019; 42:293–306.
40. Wu P-Y, Chen K-M, Belcastro F: Dietary patterns and depression risk in older adults: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2021; 79:976–987.

**Table 1.** Baseline characteristics of men free of depressive symptomatology for 2 years, according to their dietary patterns. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2002.

Baseline characteristics	Overall <i>n</i> = 446	Healthy <i>n</i> = 122	Small eaters <i>n</i> = 135	Biscuits, snacking <i>n</i> = 33	Charcuterie, meat, alcohol <i>n</i> = 67	Pasta eaters <i>n</i> = 89	<i>p</i> *
<b>Age (years)</b>	75.3 ± 4.6	75.7 ± 4.6	75.1 ± 4.5	76.0 ± 4.9	75.1 ± 4.8	74.8 ± 4.7	0.582
<b>Education</b>							0.163
No or primary	117 (26)	30 (25)	42 (31)	5 (15)	21 (31)	19 (21)	
Secondary	114 (26)	28 (23)	41 (30)	8 (24)	14 (21)	23 (26)	
High school	98 (22)	26 (21)	22 (16)	13 (39)	17 (25)	20 (23)	
University	117 (26)	38 (31)	30 (22)	7 (21)	15 (22)	27 (30)	
<b>Marital status</b>							0.232
Married	355 (80)	98 (80)	107 (79)	25 (76)	48 (72)	77 (87)	
Divorced, separated, single or widowed	91 (20)	24 (20)	28 (21)	8 (24)	19 (28)	12 (14)	
<b>Living alone</b>	75 (17)	20 (16)	22 (16)	6 (18)	16 (24)	11 (12)	0.442
<b>Monthly income (9 m.d.)</b>							0.586
< 1,500€	84 (19)	20 (17)	25 (19)	3 (9)	17 (26)	19 (22)	
> 1,500€	341 (78)	97 (82)	104 (78)	29 (88)	47 (71)	64 (74)	
Refused to answer	12 (3)	2 (2)	4 (3)	1 (3)	2 (3)	3 (4)	
<b>Never smokers</b>	139 (31)	38 (31)	39 (29)	12 (36)	19 (28)	31 (35)	0.819
<b>Physical activity</b>							0.090
Yes	248 (56)	73 (60)	77 (57)	17 (52)	32 (48)	49 (55)	
No	127 (29)	36 (30)	40 (30)	5 (15)	22 (33)	24 (27)	
No answer	71 (16)	13 (11)	18 (13)	11 (33)	13 (19)	16 (18)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (2 m.d.)</b>	27.0 ± 3.5	27.0 ± 3.1	27.6 ± 3.3	26.1 ± 3.9	26.5 ± 2.9	26.9 ± 4.5	0.077
<b>Multimorbidity ≥ 2</b>	256 (57)	76 (62)	80 (59)	17 (52)	33 (49)	50 (56)	0.444
<b>Total energy intake (kcal/day) (3 m.d.)</b>	2023 ± 519	2057 ± 508	1854 ± 489	2163 ± 625	2184 ± 520	2055 ± 477	<b>&lt;0.001</b>
<b>CES-D score (points)</b>	3 [1–6]	3 [1–6]	2 [1–4]	3 [0–8]	3 [1–6.5]	4 [1–8]	0.077

Values in n (%), mean ± standard deviation or median [quartile 1 – quartile 3]. BMI: body mass index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; m.d.: missing data.

\* Chi-square test and Fisher's exact test for qualitative variables; ANOVA and Kruskal-Wallis tests for quantitative variables.

**Table 2.** Baseline characteristics of women free of depressive symptomatology for 2 years, according to their dietary patterns. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2002.

Baseline characteristics	Overall <i>n</i> = 575	Healthy <i>n</i> = 149	Small eaters <i>n</i> = 185	Biscuits, snacking <i>n</i> = 65	Charcuterie, starchy foods <i>n</i> = 152	Pizza, sandwich <i>n</i> = 24	<i>p</i> *
<b>Age (years)</b>	75.9 ± 4.9	75.9 ± 4.7	75.8 ± 4.5	77.2 ± 6.1	75.2 ± 4.7	77.2 ± 5.7	0.144
<b>Education</b>							0.182
No or primary	189 (33)	41 (28)	68 (37)	26 (40)	46 (30)	8 (33)	
Secondary	160 (28)	45 (30)	57 (31)	19 (29)	33 (22)	6 (25)	
High school	134 (23)	36 (24)	41 (22)	12 (19)	40 (26)	5 (21)	
University	92 (16)	27 (18)	19 (10)	8 (12)	33 (22)	5 (21)	
<b>Marital status</b>							<0.001
Married	258 (45)	61 (41)	64 (35)	32 (49)	89 (59)	12 (50)	
Divorced, separated, single or widowed	317 (55)	88 (59)	121 (65)	33 (51)	63 (41)	12 (50)	
<b>Living alone</b>	286 (50)	80 (54)	113 (61)	34 (52)	47 (31)	12 (50)	<0.001
<b>Monthly income (30 m.d.)</b>							<0.001
< 1,500€	234 (43)	61 (42)	94 (55)	31 (48)	40 (28)	8 (38)	
> 1,500€	299 (55)	84 (58)	69 (40)	32 (50)	101 (71)	13 (62)	
Refused to answer	12 (2)	1 (1)	8 (5)	1 (2)	2 (1)	0 (0)	
<b>Never smokers</b>	474 (82)	119 (80)	145 (78)	61 (94)	128 (84)	21 (88)	0.052
<b>Physical activity</b>							0.264
Yes	319 (56)	91 (61)	97 (52)	30 (46)	87 (57)	14 (58)	
No	101 (18)	27 (18)	35 (19)	9 (14)	25 (16)	5 (21)	
No answer	155 (27)	31 (21)	53 (29)	26 (40)	40 (26)	5 (21)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (18 m.d.)</b>	25.9 ± 4.2	26.0 ± 4.3	26.3 ± 4.7	25.8 ± 3.8	25.5 ± 3.8	25.6 ± 2.9	0.683
<b>Multimorbidity ≥ 2</b>	281 (49)	81 (54)	81 (44)	30 (46)	75 (49)	14 (58)	0.311
<b>Total energy intake (kcal/day) (1 m.d.)</b>	1528 ± 453	1546 ± 472	1385 ± 437	1581 ± 418	1661 ± 435	1525 ± 363	<0.001
<b>CES-D score (points)</b>	5 [2–8]	4 [2–7]	5 [3–8]	6 [3–9]	5 [2–9]	5 [2–7.5]	0.203

Values in n (%), mean ± standard deviation or median [quartile 1 – quartile 3]. BMI: body mass index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression; m.d.: missing data.

\* Chi-square test and Fisher's exact test for qualitative variables; Kruskal-Wallis test for quantitative variables.

**Table 3.** Incident depressive symptomatology in participants during the follow-up. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2016.

<b>Incident CES-D <math>\geq 16</math> and/or antidepressant use in men*</b>	<b>Overall</b>	<b>Healthy</b>	<b>Small eaters</b>	<b>Biscuits, snacking</b>	<b>Charcuterie, meat, alcohol</b>	<b>Pasta eaters</b>
	<i>n</i> = 446	<i>n</i> = 122	<i>n</i> = 135	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 89
No event	306 (69)	82 (67)	94 (70)	21 (64)	47 (70)	62 (70)
Isolated event	90 (20)	27 (22)	27 (20)	7 (21)	12 (18)	17 (19)
Recurrent events	8 (2)	1 (1)	4 (3)	0	1 (2)	2 (2)
Persistent event	42 (9)	12 (10)	10 (7)	5 (15)	7 (10)	8 (9)
<b>Incident CES-D <math>\geq 16</math> and/or antidepressant use in women*</b>	<b>Overall</b>	<b>Healthy</b>	<b>Small eaters</b>	<b>Biscuits, snacking</b>	<b>Charcuterie, starchy foods</b>	<b>Pizza, sandwich</b>
	<i>n</i> = 575	<i>n</i> = 149	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 65	<i>n</i> = 152	<i>n</i> = 24
No event	322 (56)	100 (67)	92 (50)	36 (55)	81 (53)	13 (54)
Isolated event	151 (26)	30 (20)	55 (30)	20 (31)	37 (24)	9 (38)
Recurrent events	33 (6)	6 (4)	12 (6)	5 (8)	9 (6)	1 (4)
Persistent event	69 (12)	13 (9)	26 (14)	4 (6)	25 (16)	1 (4)

Values in *n* (%). CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale.

\* Isolated: 1 documented event over the follow-up period; Recurrent:  $\geq 2$  documented events with remission observed in-between; Persistent:  $\geq 2$  documented events with no remission observed in-between.

**Table 4.** Associations between sex-specific dietary patterns and incident depressive symptomatology over 15 years. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2016.

Dietary pattern	CES-D $\geq 16$ and/or antidepressant use				CES-D $\geq 16$			
	Incident*	OR	[95% CI]	$p^\dagger$	Incident*	OR	[95% CI]	$p^\dagger$
<b>Men</b>				0.556				0.308
Healthy ( $n=121$ )	39 (32)	Ref			23 (19)	Ref		
Small eaters ( $n=132$ )	41 (31)	0.94	[0.39, 2.27]		32 (24)	1.53	[0.63, 3.69]	
Biscuits, snacking ( $n=33$ )	12 (36)	2.69	[0.78, 9.31]		10 (30)	3.78	[1.13, 12.66]	
Charcuterie, meat, alcohol ( $n=66$ )	20 (30)	1.28	[0.46, 3.52]		15 (23)	1.80	[0.67, 4.86]	
Pasta eaters ( $n=89$ )	27 (30)	1.37	[0.55, 3.45]		18 (20)	1.65	[0.64, 4.27]	
<b>Women</b>				0.003				0.058
Healthy ( $n=144$ )	46 (32)	Ref			38 (26)	Ref		
Small eaters ( $n=180$ )	90 (50)	2.86	[1.58, 5.19]		68 (38)	2.45	[1.32, 4.55]	
Biscuits, snacking ( $n=61$ )	27 (44)	1.99	[0.90, 4.44]		17 (28)	1.49	[0.63, 3.53]	
Charcuterie, starchy foods ( $n=148$ )	70 (47)	2.72	[1.47, 5.03]		53 (36)	1.80	[0.95, 3.43]	
Pizza, sandwich ( $n=23$ )	11 (48)	1.14	[0.35, 3.69]		8 (35)	1.03	[0.29, 3.61]	

Mixed-effects logistic models adjusted for age, education, living arrangement, smoking status, physical activity, body mass index, multimorbidity and total energy intake.

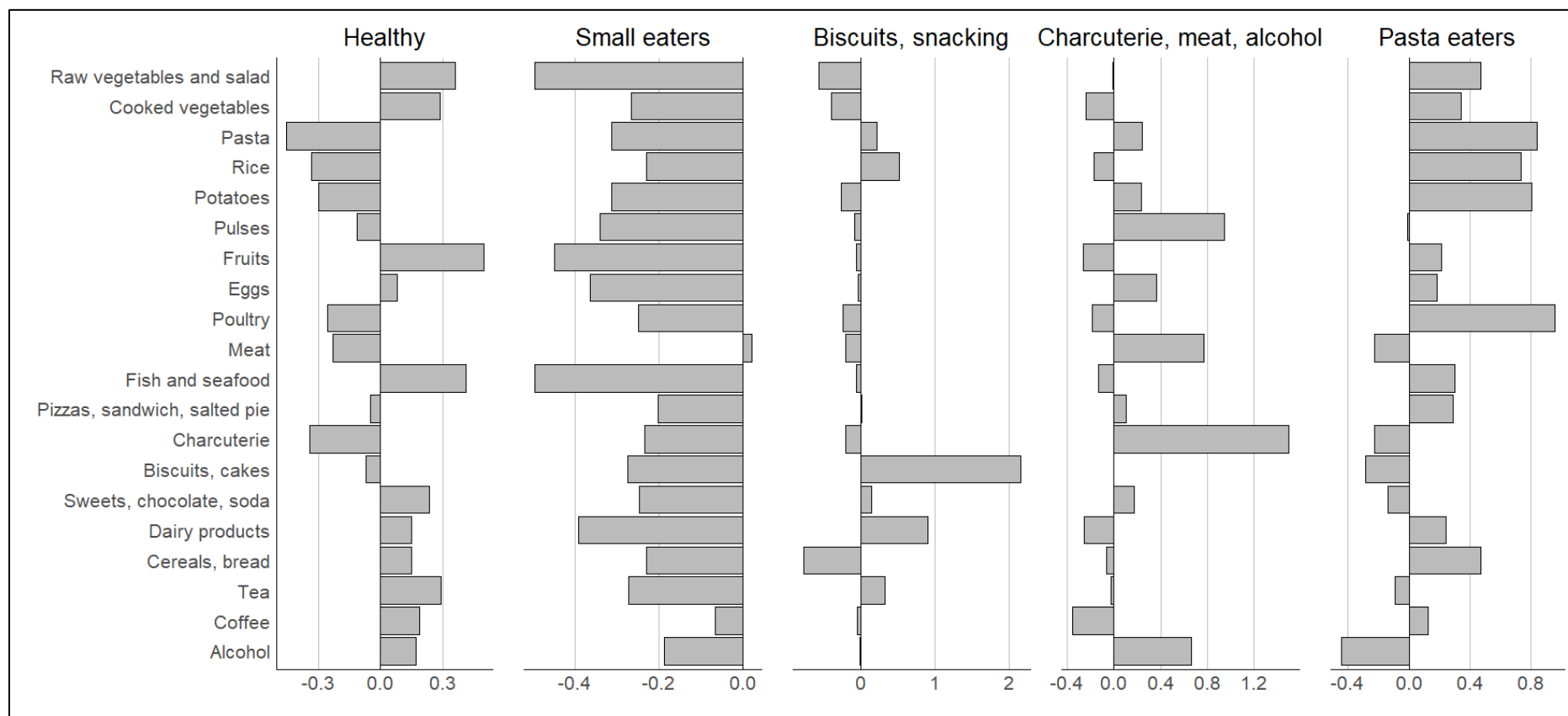
CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

\* In  $n$  (%), calculated excluding participants with missing data on covariates (5 men and 19 women with missing data on body mass index or total energy intake).

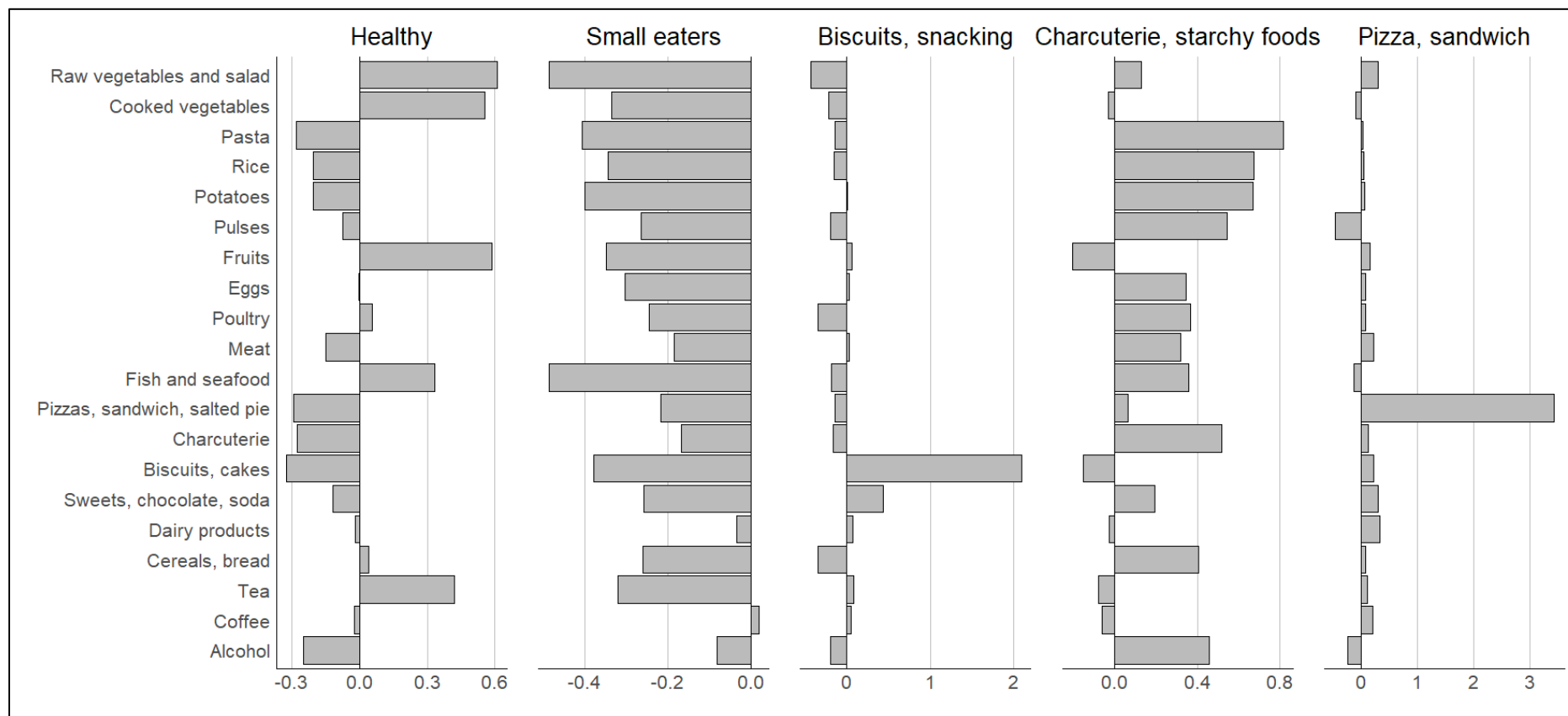
† Log-likelihood ratio test.



**Supplemental Figure 1.** Differences between the average number of weekly servings of food and beverage groups by male dietary clusters vs. the overall male sample ([cluster mean – overall mean] / overall standard deviation). Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2002.



**Supplemental Figure 2.** Differences between the average number of weekly servings of food and beverage groups by female dietary clusters vs. the overall female sample ([cluster mean – overall mean] / overall standard deviation). Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2002.



**Supplemental Table 1.** Baseline characteristics of participants included in the study compared to those eligible for survey at 1<sup>st</sup> follow-up, but not included. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2002.

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Overall</b> <i>n</i> = 1,755	<b>Not included</b> <i>n</i> = 734	<b>Included</b> <i>n</i> = 1,021	<i>p</i> *
<b>Women</b>	1089 (62)	514 (70)	575 (56)	<b>&lt;.001</b>
<b>Age (years)</b>	76.3 ± 5.0	77.3 ± 5.2	75.6 ± 4.8	<b>&lt;.001</b>
<b>Education</b>				<b>&lt;.001</b>
No or primary	597 (34)	291 (40)	306 (30)	
Secondary	474 (27)	200 (27)	274 (27)	
High school	368 (21)	136 (19)	232 (23)	
University	313 (18)	104 (14)	209 (21)	
<b>Monthly income</b>				<b>&lt;.001</b>
< 1,500€	660 (40)	342 (50)	318 (32)	
> 1,500€	937 (56)	297 (44)	640 (65)	
Refused to answer	64 (4)	40 (6)	24 (2)	
<b>Marital status</b>				<b>&lt;.001</b>
Married	938 (53)	325 (44)	613 (60)	
Divorced, separated, single or widowed	817 (47)	409 (56)	408 (40)	
<b>Living alone</b>	724 (41)	363 (50)	361 (35)	<b>&lt;.001</b>
<b>Never smokers</b>	1124 (64)	511 (70)	613 (60)	<b>&lt;.001</b>
<b>Physical activity</b>				<b>&lt;.001</b>
Yes	908 (52)	341 (47)	567 (56)	
No	383 (22)	155 (21)	228 (22)	
No answer	464 (26)	238 (32)	226 (22)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.4 ± 4.2	26.3 ± 4.6	26.4 ± 4.0	.634
<b>Multimorbidity ≥2</b>	955 (54)	418 (57)	537 (53)	.071
<b>Total energy intake (kcal/day)</b>	1708 ± 544	1652 ± 544	1744 ± 542	<b>&lt;.001</b>
<b>Men only</b>	<i>n</i> = 666	<i>n</i> = 220	<i>n</i> = 446	
<b>Dietary pattern</b>				<b>.017</b>
Healthy	150 (25)	28 (17)	122 (27)	
Small eaters	184 (30)	49 (29)	135 (30)	
Biscuits, snacking	55 (9)	22 (13)	33 (7)	
Charcuterie, meat, alcohol	92 (15)	25 (15)	67 (15)	
Pasta eaters	132 (22)	43 (26)	89 (20)	
<b>Women only</b>	<i>n</i> = 1089	<i>n</i> = 514	<i>n</i> = 575	
<b>Dietary pattern</b>				<b>.016</b>
Healthy	247 (25)	98 (24)	149 (26)	
Small eaters	308 (31)	123 (30)	185 (32)	
Biscuits, snacking	143 (15)	78 (19)	65 (11)	
Charcuterie, starchy foods	246 (25)	94 (23)	152 (26)	
Pizza, sandwich	45 (5)	21 (5)	24 (4)	

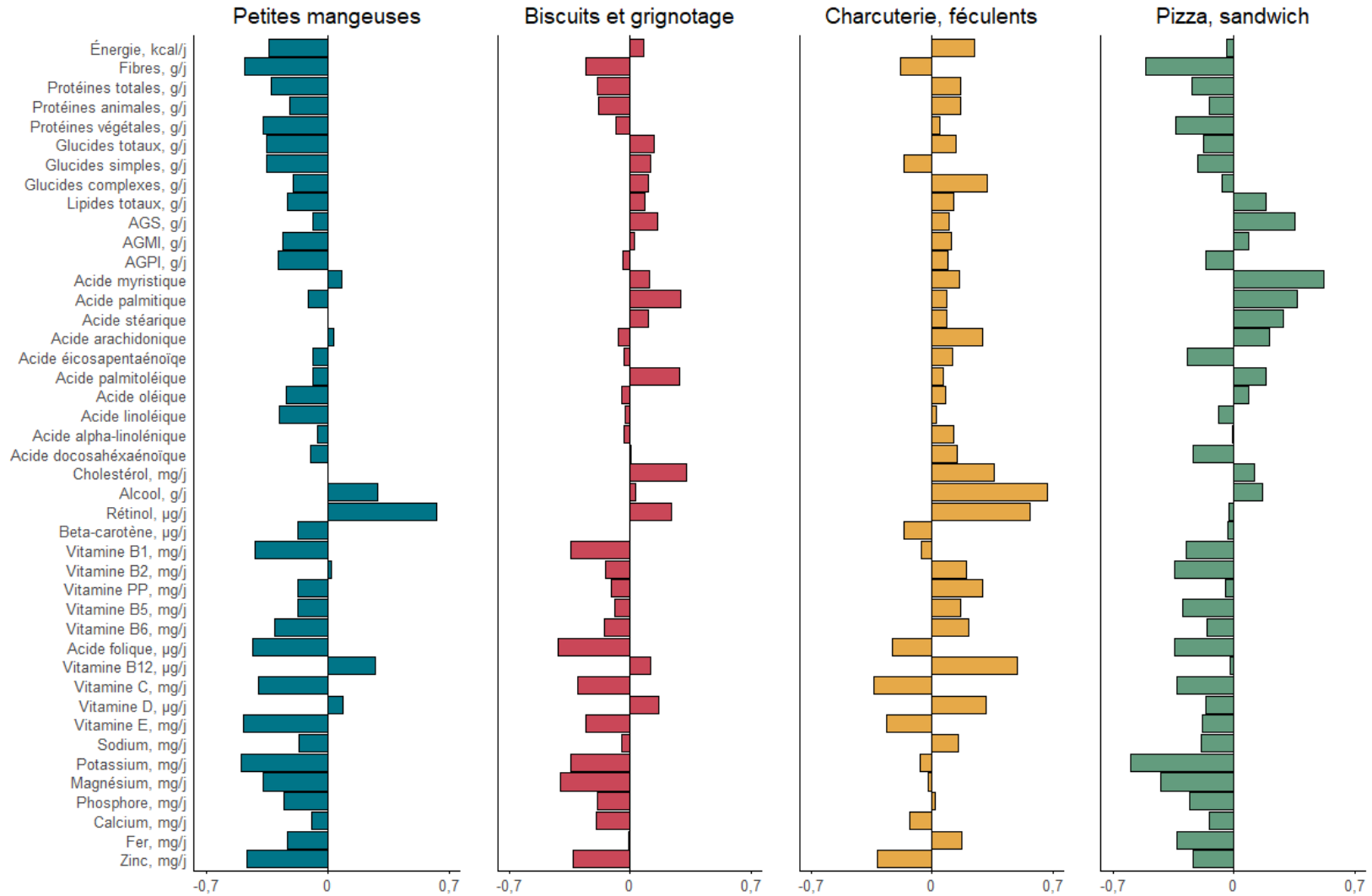
Values are *n* (%) or mean ± standard deviation.

\* Chi-square test for qualitative variables; Student's *t*-tests for quantitative variables.

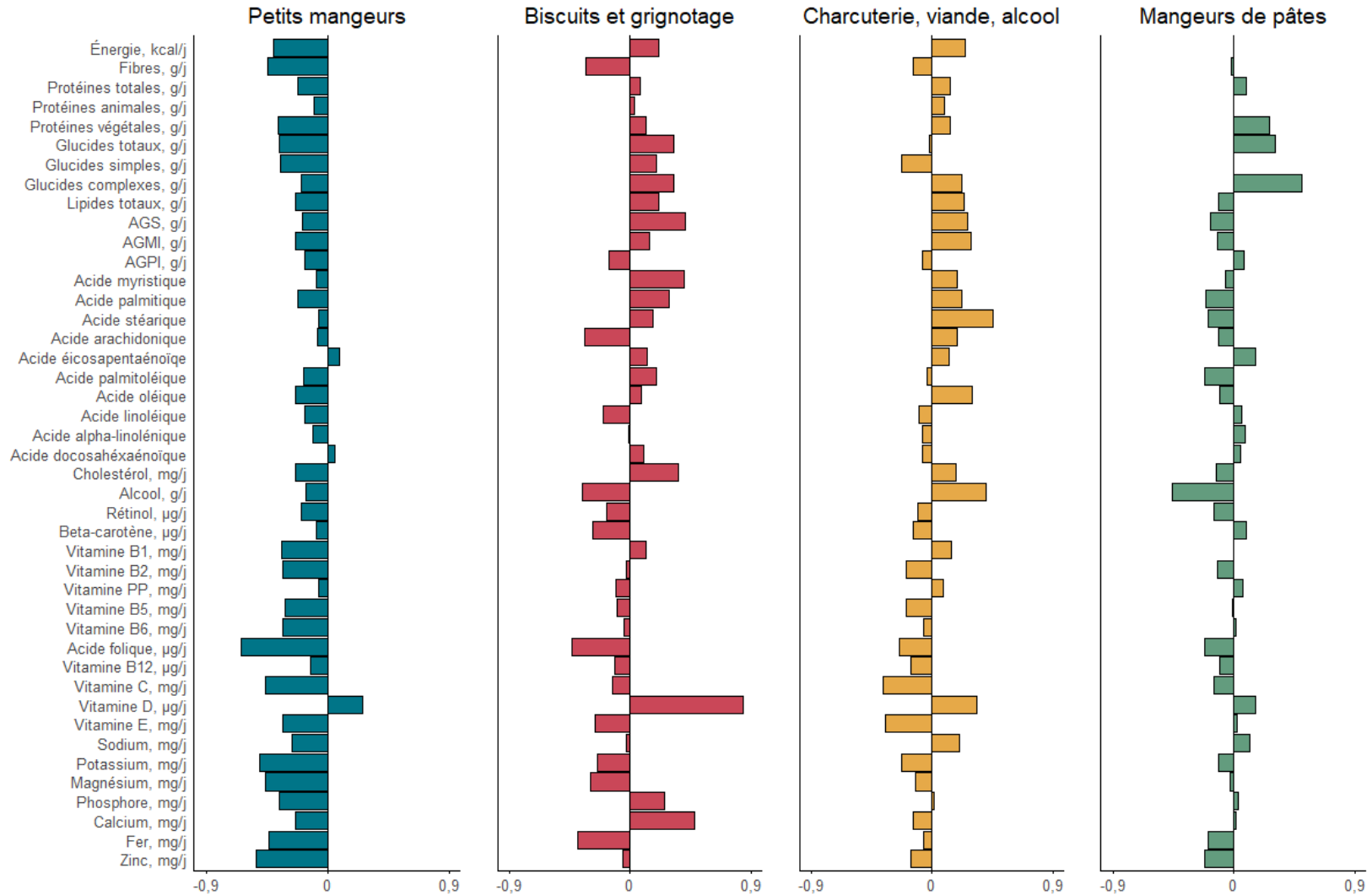
**Supplemental Table 2.** Associations between sex-specific dietary patterns and incident depressive symptomatology over 15 years. Three-City Study, Bordeaux (France), 2001-2016.

Dietary pattern	CES-D $\geq 17$ for men or $\geq 23$ for women and/or antidepressant use			CES-D $\geq 17$ for men or $\geq 23$ for women		
	Incident*	OR [95% CI]	$p^\dagger$	Incident*	OR [95% CI]	$p^\dagger$
<b>Men</b>			0.585			0.548
Healthy ( $n=121$ )	34 (28)	Ref		17 (14)	Ref	
Small eaters ( $n=135$ )	38 (28)	1.11 [0.25, 4.90]		26 (19)	1.62 [0.35, 7.55]	
Biscuits, snacking ( $n=34$ )	12 (35)	5.63 [0.74, 42.90]		10 (29)	6.06 [0.77, 47.91]	
Charcuterie, meat, alcohol ( $n=67$ )	19 (28)	1.72 [0.31, 9.45]		14 (21)	2.61 [0.46, 14.74]	
Pasta eaters ( $n=92$ )	25 (27)	1.35 [0.29, 6.36]		12 (13)	1.89 [0.37, 9.56]	
<b>Women</b>			0.034			0.347
Healthy ( $n=168$ )	51 (30)	Ref		23 (14)	Ref	
Small eaters ( $n=209$ )	91 (44)	2.49 [1.30, 4.76]		44 (21)	1.88 [1.02, 3.46]	
Biscuits, snacking ( $n=76$ )	28 (37)	1.89 [0.80, 4.46]		8 (11)	1.19 [0.52, 2.74]	
Charcuterie, starchy foods ( $n=171$ )	65 (38)	2.27 [1.15, 4.46]		28 (16)	1.45 [0.76, 2.78]	
Pizza, sandwich ( $n=25$ )	11 (44)	1.54 [0.42, 5.63]		6 (24)	1.69 [0.51, 5.63]	

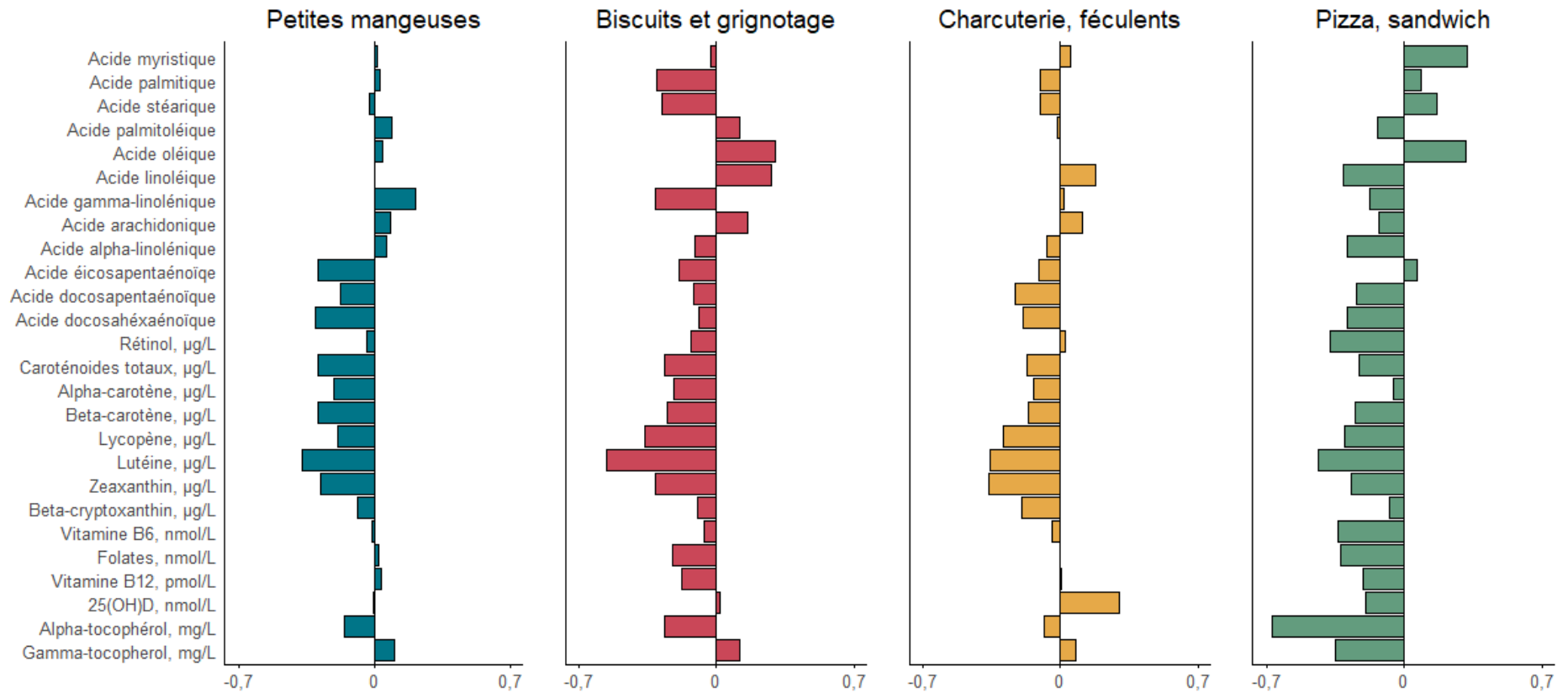
Mixed-effects logistic models adjusted for age, education, living arrangement, smoking status, physical activity, body mass index, multimorbidity and total energy intake.  
 CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; OR: odds ratio; CI: confidence interval.  
 \* In  $n$  (%), calculated excluding participants with missing data on covariates (5 men and 23 women with missing data on body mass index or total energy intake).  
 † Log-likelihood ratio test.



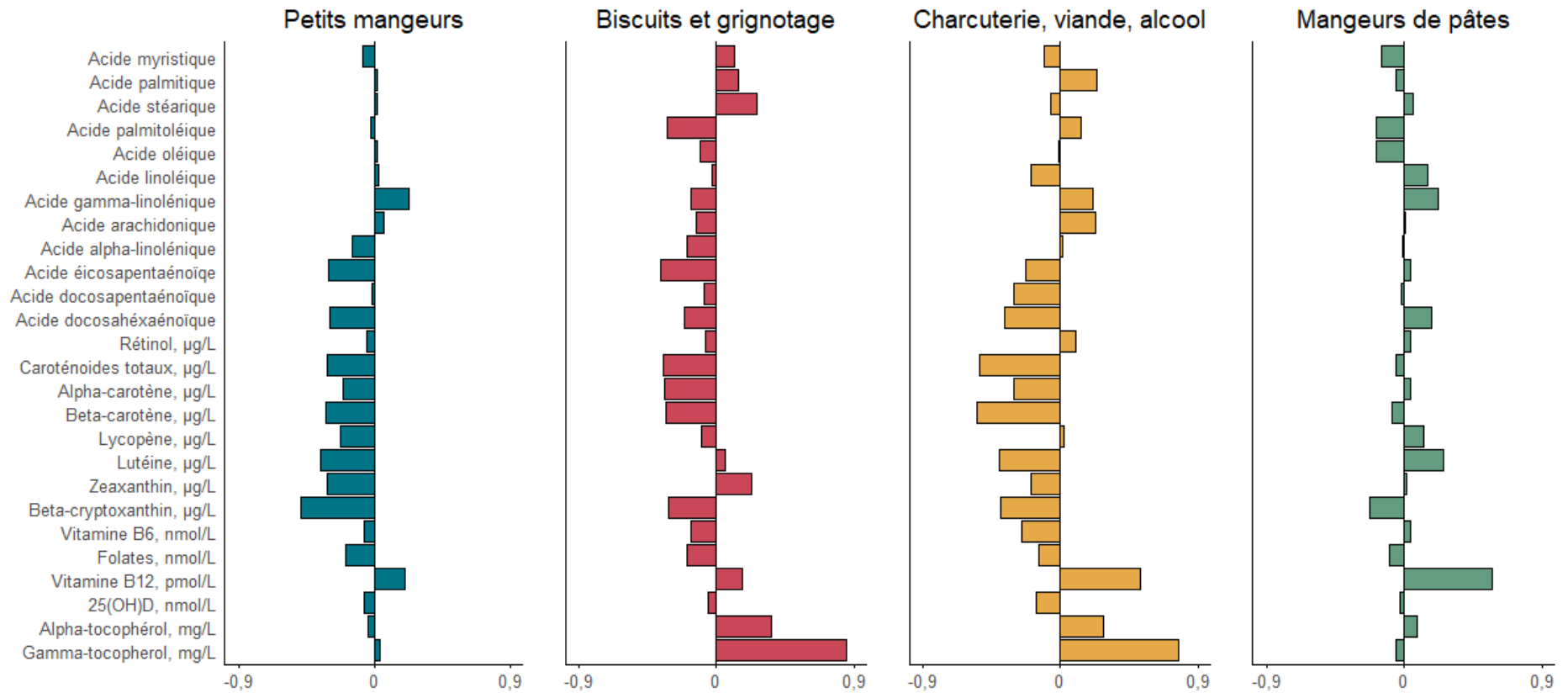
**Figure 20.** Apports nutritionnels pour chaque profil de consommations alimentaires *a posteriori* comparé au profil alimentaire sain chez les femmes. [moyenne du cluster d'intérêt - moyenne du cluster sain] / écart-type du cluster sain, rappel des 24 heures, Trois-Cités, Bordeaux (France), 2001–2002.



**Figure 21.** Apports nutritionnels pour chaque profil de consommations alimentaires *a posteriori* comparé au profil alimentaire sain chez les hommes. [moyenne du cluster d'intérêt - moyenne du cluster sain] / écart-type du cluster sain, rappel des 24 heures, Trois-Cités, Bordeaux (France), 2001–2002.



**Figure 22.** Concentrations sanguines en nutriments pour chaque profil de consommations alimentaires *a posteriori* comparé au profil alimentaire sain chez les femmes. [moyenne du cluster d'intérêt - moyenne du cluster sain] / écart-type du cluster sain, rappel des 24 heures, Trois-Cités, Bordeaux (France), 2001–2002.



**Figure 23.** Concentrations sanguines en nutriments pour chaque profil de consommations alimentaires *a posteriori* comparé au profil alimentaire sain chez les hommes. [moyenne du cluster d'intérêt - moyenne du cluster sain] / écart-type du cluster sain, rappel des 24 heures, Trois-Cités, Bordeaux (France), 2001–2002.