

**LE PROJET ESPRIT : UNE ETUDE LONGITUDINALE EN POPULATION GENERALE DES
TROUBLES PSYCHIATRIQUES EN FRANCE CHEZ DES SUJETS DE PLUS DE 65 ANS.**

ML ANCELIN*, S ARTERO, I BELUCHE, A BESSET, JP BOULENGER, I CARRIERE,
I CHAUDIEU, P COURTET, AM DUPUY, I JAUSSENT, A MALAFOSSE, J NORTON,
G DE ROQUEFEUIL, J RYAN, J SCALI, J TOUCHON, K RITCHIE.

Inserm, E361, Montpellier, F-34093 France ; Univ Montpellier 1, Montpellier, F-34000 France.

****Tirés à part :***

Marie-Laure Ancelin

Inserm E361, Hôpital La Colombière, pav 42,

39 avenue Flahault, BP 34493, 34093 Montpellier Cedex 5, France

ancelin@montp.inserm.fr

Tel: 04 99 61 45 62; Fax: 04 99 61 45 79

Résumé : *Introduction* – Les troubles neuro-psychiatriques constituent une des principales causes de morbidité et d’incapacités liées au vieillissement. Le projet Esprit a pour but d’étudier l’étiologie complexe des troubles psychiatriques chez le sujet âgé pour une meilleure prise en charge. *Objectifs* – 1) déterminer la prévalence (en actuel et au cours de la vie) et l’incidence des troubles psychiatriques en population générale âgée ; 2) évaluer les facteurs de risque de ces troubles, leur poids relatif et leurs interactions ; 3) étudier l’hétérogénéité clinique ; 4) estimer les probabilités de transition vers un état subsyndromique ou vers la maladie ; 5) construire des modèles étiologiques prédictifs. *Méthode* - L’étude longitudinale Esprit porte sur 1863 personnes non institutionnalisées de 65 ans et plus, recrutées par tirage au sort sur listes électorales. Depuis l’inclusion en 1999, ces sujets ont déjà été revus deux fois à 2 ans d’intervalle. Ils ont été soumis à différents questionnaires (socio-démographiques, antécédents médicaux, incapacités, expositions, survenue d’événements traumatiques), examens neurologiques ainsi qu’à un enregistrement polysomnographique à domicile. Une DNAtèque et une sérothèque ont été constituées et certains paramètres biochimiques dosés (lipides, cortisol...). La pathologie psychiatrique a été évaluée au cours d’un entretien structuré, le MINI (fondé sur les critères diagnostiques du DSM IV), la symptomatologie dépressive par la CES-D et le niveau d’anxiété via l’échelle de Spielberger. D’autres questionnaires ont été utilisés afin d’évaluer la personnalité colérique (Spielberger-anger), l’impulsivité (Barratt), l’agressivité (Buss-Durkee) et la survenue de traumatismes dans l’enfance. *Résultats* - Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les sujets âgés et au cours de leur vie ils ont touché près d’une personne sur deux. La prévalence des troubles actuels est élevée notamment pour les phobies (10,7%), l’anxiété généralisée (4,6%) et les idéations suicidaires (9,8%). Pour la plupart des troubles psychiatriques, les prévalences sont près de 2 fois plus élevées chez la femme. Nos premières analyses montrent l’importance de certains facteurs de risque jusque-là peu explorés, facteurs environnementaux comme les événements de vie traumatiques ou facteurs biologiques comme le statut hormonal au cours de la vie reproductive ou le rôle des systèmes de régulation du stress (e.g. activité sécrétoire de l’axe HPA). L’insomnie est également un facteur de risque de troubles dépressifs ou anxieux. *Conclusion* - L’étude longitudinale Esprit constitue une base de données relativement exhaustive sur les troubles psychiatriques en population générale française âgée. L’approche multifactorielle (prenant en compte facteurs environnementaux, psychosociaux, biologiques, génétiques, pharmacologiques ou cliniques et leurs interactions) devrait permettre la construction de modèles étiologiques complexes susceptibles d’être validés au sein d’études cliniques et ouvrir de nouvelles perspectives dans le champ de la santé mentale du sujet âgé.

Mots clés : cohorte; cortisol ; facteurs de risque ; prévalence; sommeil ; stéroïdes ; traumatisme.

THE ESPRIT PROJECT:

A LONGITUDINAL STUDY OF PSYCHIATRIC DISORDER IN FRENCH ELDERLY

Summary: *Introduction* - Neuropsychiatric disorder constitutes one of the main causes of age-related disabilities and morbidity. The Esprit project is aimed at studying the complex etiology of psychiatric disorders to improve care delivery. *Objectives* - 1) To determine current and lifetime prevalence as well as incidence of psychiatric disorder in the elderly ; 2) to determine the risk factors for these disorders, their relative weight and interactions; 3) to study clinical heterogeneity; 4) to estimate the probability of transition towards a subsyndromic state or a given pathology; 5) to elaborate predictive etiological models. *Methods* - For the Esprit study, 1863 non-institutionalized persons aged 65 years and over were randomly recruited in 1999 from the Montpellier district electoral rolls, and re-examined twice at two yearly intervals. The intake examination included a general questionnaire (socio-demographic data, medical history, disabilities, exposure to adverse environmental factors, adverse life events), a neurological examination, home polysomnographic recording and salivary (cortisol) and blood sampling (lipid analysis, DNA and serum banks). A standardized psychiatric examination, the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), was used to detect current and life-time psychiatric symptomatology (according to DSM IV criteria). Positive cases were reviewed by a panel of psychiatrists. Depression and state and trait anxiety scales were administered along with questionnaires relating to life events and childhood abuse as well as scales relating to anger (Spielberger-anger), impulsiveness (Barratt) and hostility (Buss-Durkee). *Results* - Results show high rates of lifetime psychiatric disorder in the elderly (46%). Rates of current phobia (10.7%), generalized anxiety disorder (4.6%) and suicidal ideation (9.8%) are also high. The prevalence of anxiety and depressive disorders in women is twice that observed in men. Our preliminary data reveal the importance of certain largely unexplored risk factors, related to environmental exposure, e.g. adverse life events or biological risk, e.g. hormonal exposure throughout reproductive life or the role of stress regulation systems (HPA axis and cortisol secretory activity) . Insomnia is also a risk factor for mood or anxiety disorders. *Conclusion* - The longitudinal Esprit project constitutes a comprehensive data base on psychiatric disorder in the elderly population The multifactorial approach we are currently developing takes into account environmental, psychosocial, pharmacological, clinical, biological and genetic variables. It also permits the construction of complex etiological models which may be further validated in clinical studies opening new perspectives in the field of mental health in the elderly.

Key words: cohort; cortisol ; prevalence; risk factors ; steroids ; traumatism ; sleep.

INTRODUCTION

Les troubles mentaux chez les sujets âgés

L'efficacité des programmes de santé et l'amélioration des conditions de vie a eu comme conséquence d'allonger l'espérance de vie sans réduire l'incidence des maladies, ce qui a favorisé l'augmentation du nombre de personnes ayant des pathologies chroniques. Selon l'OMS, les troubles neurologiques et psychiatriques constituent une des premières causes de morbidité et les 3/5^{èmes} de toutes les sources d'incapacité liées au vieillissement. La maladie mentale est au deuxième rang derrière les maladies cardiovasculaires en terme d'incapacité, de mort prématurée et de coût socio-économique. Le rapport de la Banque Mondiale et de l'OMS sur le fardeau global des maladies prédit qu'en 2020 la seule dépression sera au deuxième rang dans le monde, au premier pour les femmes (17). La France présente en outre certaines spécificités, avec un des plus fort taux de consommation de psychotropes en Europe (2) ou encore un taux important de suicides notamment chez les sujets âgés, avec des taux de mortalité très élevés, en particulier chez les hommes de plus de 85 ans (130 pour 100.000, (13)).

Epidémiologie psychiatrique

Cette véritable "pandémie des troubles mentaux" comme l'a qualifiée Kramer dès 1980 (15) a conduit au développement de différentes approches, moléculaires, cliniques, thérapeutiques et plus récemment épidémiologiques. Alors que l'épidémiologie psychiatrique s'est d'abord essentiellement cantonnée à l'évaluation des taux de prévalence et d'incidence des troubles psychiatriques, la recherche s'oriente désormais vers l'identification des facteurs de risque de ces pathologies, et de leur poids relatif. Les études déjà réalisées dans ce domaine suggèrent en effet une étiologie complexe qui fait intervenir des interactions entre vulnérabilité multigénique, facteurs développementaux et facteurs de risque biologiques, environnementaux ou sociaux. Les principaux problèmes rencontrés dans ce domaine de recherche sont interdépendants et d'ordre

nosologique, méthodologique et étiologique.

a) *aspect nosologique* : il n'existe par exemple pas de consensus sur la question de savoir si une symptomatologie dépressive transitoire ou subsyndromique, une dépression mineure ou une dépression majeure sont des pathologies distinctes ou représentent des variations dimensionnelles d'un seul et même syndrome. Les études suggérant que les dépressions apparaissant à différentes périodes de la vie (en particulier dans l'adolescence ou chez les sujets âgés) pourraient aussi constituer des entités distinctes de la maladie impliquant des facteurs de risque différents, n'ont pas été validées.

b) *aspect méthodologique* : les études génétiques, environnementales ou cliniques sur les troubles psychiatriques restent relativement isolées et explorent souvent des hypothèses portant sur des groupes d'âge spécifiques (*e.g.* rôle des facteurs cardiovasculaires dans les formes tardives de ces troubles, rôle des facteurs hormonaux à certains moments de la vie reproductive ou expression des facteurs génétiques à l'âge adulte). Mais, il n'y a actuellement aucune base de données qui intègre l'ensemble de ces facteurs de risque tout au long de la vie.

c) *aspect étiologique* : les troubles psychiatriques et la dépression en particulier sont cliniquement hétérogènes semblant représenter le point final de multiples voies conduisant à la maladie. Mais, aujourd'hui, les modèles multifactoriels pour caractériser la transition vers la maladie (ou un sous-type) et qui permettraient d'orienter une recherche multidisciplinaire et des programmes cliniques font souvent défaut. A partir de modèles complexes, Kendler et *al.* ont récemment évalué le poids de différents facteurs dans le développement de la dépression majeure, suggérant notamment l'importance des facteurs génétiques, environnementaux (*e.g.* traumatismes de l'enfance) ou psychosociaux (14).

Actuellement, la recherche française en épidémiologie psychiatrique manque de résultats empiriques appropriés pour faire face au problème croissant de santé publique que posent les troubles mentaux. Elle est basée soit sur des études cliniques de petite taille, soit sur des études multifactorielles en population, à plus grande échelle, mais dont les évaluations cliniques et

biologiques restent souvent limitées. L'étude longitudinale Esprit (Enquête de Santé Psychologique– Risques, Incidence et Traitement), qui constitue une base de données relativement exhaustive sur les troubles psychiatriques en population générale française âgée devrait permettre de pallier certaines de ces limitations.

LE PROJET ESPRIT

Cette étude porte sur 1863 personnes non institutionnalisées de 65 ans et plus, recrutées par tirage au sort sur les listes électorales de Montpellier et son district. L'inclusion a commencé au printemps 1999 et ces sujets ont déjà été revus deux fois à 2 ans d'intervalle. Ils ont été soumis à différents questionnaires et examens cliniques (19) :

Questionnaire général : ce questionnaire inclut des données socio-démographiques et des questions relatives à la santé actuelle et à la prise de médicaments, aux antécédents personnels et familiaux, aux incapacités, et à certains facteurs environnementaux (traumatisme, expositions...) ou biologiques (statut hormonal vie entière...).

Evaluation psychiatrique : La pathologie psychiatrique est évaluée au cours d'un entretien structuré, le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), instrument validé en population générale fondé sur les critères diagnostiques des troubles psychiatriques du DSM IV (16). Les cas positifs ont été validés par des psychiatres. La symptomatologie dépressive a été évaluée par la CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression, permettant aussi d'accéder aux dépressions subsyndromiques (9)), et le niveau d'anxiété (trait et état) *via* l'échelle de Spielberger (20). D'autres questionnaires plus spécifiques ont été utilisés afin d'évaluer la personnalité colérique (8), l'impulsivité (4), l'agressivité (6) et la survenue d'événements traumatiques au cours de la vie (23), y compris dans l'enfance.

Examen clinique : Les sujets ont été soumis à un examen clinique et neurologique (examen standardisé basé sur la CIM 10) et à différents tests cognitifs explorant la mémoire visuelle (test de Benton), la mémoire épisodique (épreuve des 5 mots de Dubois), la fluence verbale (set test

d'Isaacs) les performances visuo-spatiales et psychomotrices (Trail Making A et B), l'attention et la mémoire de travail (empan digital) ainsi qu'une évaluation du fonctionnement cognitif global (MMSE). Les sujets ont été également inclus dans une étude du vieillissement cérébral (l'Etude des 3 cités (21)), avec des informations concernant des pathologies vasculaires (échographie carotidienne, des mesures répétées de la tension artérielle, un électrocardiogramme et pour 800 sujets de moins de 85 ans une IRM cérébrale). Enfin, un enregistrement polysomnographique à domicile a été proposé à 450 sujets.

Données biologiques : Des prélèvements sanguins ont permis la constitution d'une DNAtèque et d'une sérothèque ainsi que la mesure de certains paramètres biochimiques (lipidémie, glycémie, créatinémie). Une mesure de cortisol salivaire a également été effectuée.

PREVALENCE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES DANS LA POPULATION ESPRIT

L'âge moyen de cette population est de 73 ans (DS 6). Elle est constituée de 58,5% de femmes et le niveau d'éducation est relativement élevé pour cette population. Un tiers des sujets vit seul. Le **Tableau I** indique les prévalences des différentes pathologies psychiatriques. Près de la moitié des sujets ont rapporté un trouble psychiatrique au cours de leur vie, une dépression majeure (EDM) pour 26,5% et un trouble anxieux pour 29,4% des sujets, essentiellement des phobies (21,6%) ou un trouble anxieux généralisé (TAG, 10,8%). Au moment de l'entretien, 17% des sujets présentaient un trouble actuel : une dépression majeure chez 3,1% des sujets et dans une proportion élevée une phobie (10,7%) ou un TAG (4,6%). Les prévalences concernant le suicide sont également élevées, des idéations suicidaires (mesurées à partir du MINI) étant présentes chez près de 10% des sujets et 3,7% rapportant avoir déjà fait une tentative de suicide au cours de leur vie.

D'une façon générale, la prévalence de la plupart des troubles psychiatriques (EDM, TAG, phobie, trouble panique, tentative de suicide) est près de 2 fois supérieure chez la femme que chez l'homme. Ceci n'est pas observé dans le cas des manies, des troubles obsessionnels compulsifs

(TOC) ou de l'état de stress post-traumatique (ESPT), mais il faut noter que ce sont des troubles présentant de faibles prévalences ($\leq 1\%$) (**Figure 1**).

L'âge moyen du premier épisode est un peu plus tardif pour les troubles dépressifs (45 ans pour la dépression majeure) que pour les troubles anxieux (entre 30 et 32 ans pour les TOC, le TAG, l'agoraphobie et les phobies simples et 16 ans pour la phobie sociale) (**Figure 2**). Une proportion non négligeable de sujets ont présenté un premier épisode tardivement, notamment dans le cas de la dépression majeure (17% après 60 ans).

ETUDES DE QUELQUES FACTEURS DE RISQUE

Dans l'étude Esprit, nous avons choisi d'évaluer le poids relatif de différents facteurs de risque, qu'ils soient :

(i) *extrinsèques*, comme les facteurs socio-démographiques (âge, niveau d'éducation), psychosociaux (support social, activités sociales), ou environnementaux (événements traumatiques, stress, pesticides, tabac, alcool, alimentation, médicaments...) *ou*

(ii) *intrinsèques*, comme les facteurs génétiques (gènes codant pour les protéines impliquées dans le métabolisme de la sérotonine, *e.g.* transporteur de la sérotonine, 5-HTT, tryptophane hydroxylase, TPH, ou monoamine oxydase, MAOA), biologiques (hormones stéroïdes, lipides, stress oxydant...) ou plus cliniques (facteurs vasculaires, troubles du sommeil...).

Ces facteurs de risque peuvent être présents de façon différente au cours de la vie : sur des périodes relativement longues (*e.g.* facteurs génétiques présents dès la naissance mais susceptibles de ne s'exprimer qu'à certains moments ; exposition hormonale tout au long de la période reproductive, la puberté signant le début de la différence de prévalence en fonction du sexe et ce jusqu'à la post-ménopause) ou sur des périodes très aiguës (traumatismes). Ils peuvent parfois être très anciens (traumatismes de l'enfance) ou beaucoup plus récents (facteurs

vasculaires, troubles du sommeil, malnutrition chez le sujet âgé) et peuvent s'exprimer souvent de façon concomitante.

L'intérêt d'une telle étude de cohorte réside dans la possibilité d'interroger les sujets de façon rétrospective sur différentes périodes de la vie, y compris les plus anciennes (ce qui permet aussi de prendre en compte différentes interactions) et de pouvoir réaliser leur suivi sur plusieurs années afin d'évaluer les conséquences en terme d'incidence des différentes pathologies.

A titre d'exemple, nous détaillerons ci-après quelques-uns des projets que nous développons actuellement autour de certains facteurs de risque de troubles psychiatriques, environnementaux (événements traumatiques, stress), biologiques (statut hormonal au cours de la vie reproductive, cortisol) ou avec une composante plus clinique (troubles du sommeil).

Événements traumatiques et troubles psychiatriques

Nous connaissons mal les effets à très long terme des traumatismes psychologiques notamment ceux survenus pendant l'enfance avant la maturation complète du cerveau, ainsi que les effets de l'accumulation d'adversité sur la santé mentale des sujets âgés. La plupart des études épidémiologiques existantes ne sont basées que sur des données à court ou à moyen terme (10, 11) ou axées sur des populations de militaires (12). Nous avons exploré l'hypothèse que des événements de vie traumatiques pouvaient constituer un facteur de risque environnemental important sur la survenue de troubles psychiatriques au cours de la vie au sein de la population Esprit. Cette population présente en effet la particularité d'être constituée de près de 15% de personnes françaises rapatriées d'Algérie en 1962, parmi lesquelles un quart rapporte avoir vécu un ou plusieurs événements traumatiques en plus du rapatriement.

Sur la vie entière, les rapatriés rapportant des événements traumatiques, y compris le rapatriement, ont développé près de 2 fois plus de troubles psychiatriques que les non rapatriés avec en particulier des taux significativement plus élevés d'EDM (49%), de TAG (20%) ou de

psychoses (6,7%) que les non rapatriés (26, 10 et 4%, respectivement). Pour les troubles actuels, ces sujets rapportent également une prévalence significativement plus élevée de tous les troubles psychiatriques confondus de l'axe 1 du DSM-IV (29% vs. 16%) mais également de dépression subsyndromique (45 vs. 27%), et de façon moindre mais significative de symptomatologie anxieuse subsyndromique (32 vs. 29%). Ces sujets présentent également significativement plus de maladies chroniques, notamment un plus fort taux d'hypertension (57 vs. 50%) que le reste de la population. Après ajustement sur les éventuels facteurs de confusion (âge, niveau d'éducation, présence de pathologies associées), les résultats de la régression logistique indiquent que, outre le sexe féminin (OR=2,6), la survenue d'un événement traumatique supplémentaire au déracinement lui-même est associée à un risque significativement plus élevé de développer une pathologie psychiatrique 40 ans après la survenue du traumatisme (OR=2,3) (Artero *et al*, soumis pour publication).

Cette étude suggère que l'exposition à des événements traumatiques dans une population de rapatriés est impliquée dans la survenue de troubles mentaux sur la vie entière. Ces troubles peuvent être encore détectés 40 ans après la survenue des événements adverses. On comprend dès lors la nécessité de développer la prise en charge précoce de sujets qu'une exposition à un événement traumatique place à risque d'incapacité chronique.

Axe HPA, cortisol, réactivité au stress et troubles psychiatriques

Des altérations de différents systèmes biologiques peuvent être impliquées dans la physiopathologie des troubles psychiatriques. Parmi eux, les systèmes physiologiques de réponse à un facteur environnemental comme le stress, qu'il soit aigu ou chronique, en particulier l'axe hypothalamus – hypophyse - corticosurrénale (ou axe HPA), pourraient jouer un rôle majeur, notamment via l'interaction avec les systèmes monoaminergiques. Le vieillissement peut en outre s'accompagner d'une altération de la régulation endocrine et notamment des modifications de

HAL author manuscript inserm-00138456, version 1

l'activité sécrétoire corticotrope de l'axe HPA. Cependant, les études sur les relations entre stress, dysfonctionnement des hormones de stress et troubles psychiatriques sont restées limitées principalement à des études cliniques relativement restreintes, chez de jeunes adultes et centrées sur la dépression ou l'ESPT, mais rarement sur les troubles anxieux comme le TAG ou la phobie, pourtant fréquents chez les sujets âgés (cf. ci-dessus).

Nous avons évalué la sécrétion diurne de cortisol chez 241 sujets de l'étude Esprit à partir de prélèvements salivaires réalisés au cours de la journée (à 8 h, 15 h et 22 h) et dans 2 conditions différentes, à la maison (en condition basale) et à l'hôpital dans des conditions considérées comme stressantes et ce, en fonction de leur symptomatologie anxieuse (TAG, phobies, et sujets rapportant des événements de vie traumatiques avec reviviscences).

Nos résultats suggèrent que chez les sujets âgés, la réponse du principal système de régulation du stress, l'axe corticotrope, diffère en fonction du sexe, les femmes présentant une sécrétion diurne de cortisol supérieure à celle des hommes, en conditions basales comme en conditions de stress. Les capacités de réponse à un stress sont également modifiées chez les sujets âgés présentant une pathologie psychiatrique. Nous avons mis en évidence 2 types de profils différents en fonction de la symptomatologie anxieuse : (i) une hypercortisolémie associée à une diminution de la capacité de récupération uniquement en condition de stress chez les sujets anxieux (TAG ou phobies) et (ii) une hypocortisolémie basale associée à une hyper-réactivité au stress avec une forte capacité de récupération chez les sujets ayant rapporté avoir vécu un traumatisme accompagné de symptômes de reviviscences. Nos résultats indiquent que les différentes pathologies anxieuses (TAG, phobies) constitueraient un "noyau" commun vis à vis de la dysrégulation de l'axe HPA puisque ces sujets présentent le même profil de dysfonctionnement cet axe quelque soit le trouble anxieux. Le fait que ce profil soit identique chez les sujets présentant un trouble anxieux actuel ou passé indique en outre que ce dysfonctionnement de l'axe HPA chez les sujets anxieux serait un trait stable au cours de la vie. Enfin, nous avons pu mettre en évidence une augmentation de sécrétion de cortisol avec la comorbidité anxieuse (en condition

stressante) qui pourrait constituer un marqueur de sévérité des troubles anxieux (Chaudieu, Beluche, *et al.*, soumis pour publication).

Statut hormonal au cours de la vie reproductive et troubles psychiatriques

La capacité des hormones stéroïdes à moduler les systèmes neurotransmetteurs a contribué à l'hypothèse de leur rôle dans les mécanismes associés aux troubles dépressifs ou anxieux et à leur traitement. Cette hypothèse est étayée par la plus forte prévalence de la plupart des troubles psychiatriques chez les femmes (cf. ci-dessus). On sait par ailleurs que des fluctuations endocrines, qu'elles soient endogènes comme par exemple au cours du cycle menstruel ou à la ménopause, ou qu'il s'agisse de variations exogènes induites par des effecteurs hormonaux, peuvent s'accompagner d'une variation de la vulnérabilité aux troubles neuro-psychiatriques, du moins pour un sous-groupe de femmes (3).

Ces effets peuvent être cumulatifs au cours de la vie, une exposition précoce pouvant avoir des conséquences sur une vulnérabilité ultérieure à une dépression. Des femmes ayant présenté un syndrome prémenstruel sont ainsi plus à risque de dépression post-partum et dans les deux cas, ces femmes sont aussi plus à risque de dépression en péri-ménopause, suggérant un continuum de vulnérabilité biologique aux fluctuations hormonales pour un sous-groupes de femmes hormonosensibles (Ancelin *et al.*, soumis). Une conséquence pour les femmes qui choisissent d'initier un traitement substitutif de la ménopause (TSM), est qu'elles n'arrivent probablement pas à la ménopause avec la même vulnérabilité, ni la même sensibilité vis à vis du TSM. Mais, alors que le rôle neuroprotecteur des estrogènes a été démontré *in vitro* et *in vivo* (cf. pour revue (5)), les caractéristiques de ces sous-groupes à risque de troubles psychiatriques n'ont pas été identifiées du fait notamment de l'hétérogénéité clinique des populations du point de vue de leur statut psychiatrique ou de leur profil d'exposition hormonale au cours de la vie reproductive.

Nous avons évalué l'impact des fluctuations endocrines au cours de la vie reproductive, sur l'état psychiatrique des personnes âgées et tester l'hypothèse que l'exposition hormonale globale tout au long de la vie reproductive est un déterminant-clé de risque de troubles dépressifs chez la femme. Nous avons étudié les effets de différents facteurs hormonaux, qu'ils soient endogènes (âge aux premières règles, à la ménopause, au premier enfant...) ou exogènes (prise de contraceptifs oraux, de TSM...). Ces facteurs déterminent la durée de la fenêtre d'exposition hormonale (estrogénique) qui est d'autant plus importante que la puberté est précoce et la ménopause tardive et que la femme n'a pas eu d'enfants ou très tardivement (après 35 ans).

Dans l'étude Esprit, 15% des femmes ont rapporté une symptomatologie dépressive liée à des fluctuations hormonales au cours de leur vie reproductive (au moment de la puberté, des règles, d'une grossesse ou d'un accouchement ou à la ménopause, "symptomatologie dépressive hormono-dépendante", SDH), 19% sans rapport avec un épisode hormonal ("symptomatologie dépressive non hormono-dépendante", SDN), 15% dans les 2 cas ("symptomatologie dépressive mixte") et 51% n'ont jamais rapporté d'épisode dépressif (nonSD).

Nos premiers résultats suggèrent une association entre symptomatologie dépressive et variables hormonales, différente pour les groupes SDH et SDN, comparés aux femmes n'ayant jamais rapporté d'épisode dépressif. Pour les groupes SDH, le nombre de grossesses est un facteur de risque significatif de dépression (OR=2,3 y compris après ajustement sur l'âge, le niveau d'étude, le statut marital et la présence de pathologies associées) mais pas l'âge de la puberté. La prise de TSM au moment de la ménopause apparaît capable de moduler le risque de dépression de façon différente selon le type de TSM utilisé. La prise de contraceptifs oraux pendant plus de 10 ans apparaît comme un facteur de protection (OR=0,51) mais sans toutefois atteindre le seuil de signification. Par contre, pour le groupe SDN, aucune de ces variables liées au statut hormonal ne sont associées de façon significative à la symptomatologie dépressive. Dans les 2 cas, SDH et SDN, l'âge de la ménopause n'apparaît comme un facteur de risque qu'en cas d'hystérectomie (et/ou ovariectomie) précoce (OR=1,7 pour le groupe SDH, 2 pour le groupe SDN) mais sans

atteindre le seuil de signification ($p < 0,08$) (Ryan *et al.*, en préparation).

Ces résultats indiquent que pour le sous-groupe de femmes ayant présenté une symptomatologie dépressive hormono-dépendante seulement, certains facteurs hormonaux (liés à une diminution de l'imprégnation estrogénique comme le nombre de grossesses ou une ménopause précoce) peuvent être associés spécifiquement au risque de dépression. Des effecteurs exogènes (contraceptifs, TSM) apparaissent capables de moduler ce risque et de le diminuer. Ces résultats seront précisés en testant différents modèles logistiques multivariés ne retenant que les variables explicatives significatives dans chaque domaine hormonal (grossesse, ménopause, période reproductive, traitements hormonaux) et en tenant compte des interactions possibles et de différentes variables d'ajustement.

Cette étude devrait permettre de préciser les déterminants hormonaux des troubles psychiatriques chez la femme et de caractériser les sous-groupes "hormono-sensibles" potentiellement à risque, qui pourraient faire l'objet d'intervention clinique à base de stéroïdes en association ou non avec des antidépresseurs.

Insomnie, anxiété et dépression

Les troubles du sommeil sont présents chez la plupart des patients déprimés et peuvent être considérés comme un signe cardinal de la dépression (cf. pour revue (22)). La dépression endogène est associée à un accroissement général de la transmission cholinergique et à une diminution de la transmission sérotoninergique et noradrénergique (1). Le déséquilibre de ces neuro-transmetteurs représenterait donc un substrat neurobiologique commun sous-jacent aux troubles de l'humeur et du sommeil, les troubles du sommeil pouvant être considérés comme un marqueur précoce des troubles de l'humeur. Plusieurs études ont montré que l'insomnie augmentait le risque de développer une dépression majeure dans un intervalle de 1 à 3,5 ans et ce d'autant plus si l'insomnie est persistante (18). Par ailleurs, les thérapies cognitivo-

comportementales de l'insomnie appliquées aux troubles du sommeil dans la dépression semblent améliorer non seulement les troubles du sommeil mais, en provoquant une diminution de la durée du sommeil, augmentent aussi la fonction sérotoninergique et diminuent l'intensité de la symptomatologie dépressive. Pourtant malgré le rôle potentiel des troubles du sommeil comme facteurs étiologiques de la dépression, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées à ce jour en population générale chez des sujets âgés.

Dans l'étude Esprit, 40% de sujets ont rapporté une insomnie (26% chez les femmes et 14% chez les hommes), qui était modérée ou sévère pour 21% d'entre eux. Près de 20% des sujets prennent quotidiennement des hypnotiques ou des anxiolytiques pour dormir. L'insomnie du sujet âgé est associée au sexe (féminin), à l'âge, à un faible niveau culturel, à la présence de pathologies chroniques, à l'anxiété et plus fortement encore à l'état dépressif. A partir de modèles de régression logistique ajustés sur le sexe, l'âge, le niveau d'étude et la présence de maladies chroniques, nous avons mis en évidence dans cette population âgée une augmentation significative de 2 fois environ du risque d'anxiété (OR=2,1 pour les TAG et 2,2 pour la symptomatologie anxieuse) et de dépression (OR=3,2 pour la symptomatologie dépressive et 1,4 pour l'EDM) et ce indépendamment de la prise d'hypnotiques. Par contre, l'insomnie n'est pas associée à un dysfonctionnement cognitif (empan, Trail Making A et B, rappel 5 mots, Benton) du moins chez les sujets non traités par des hypnotiques (Besset *et al*, soumis). L'enregistrement polysomnographique à domicile auprès de 450 sujets permettra de préciser la nature de ces associations entre troubles psychiatriques et architecture du sommeil.

CONCLUSIONS, PERSPECTIVES

Dans l'étude Esprit en population générale, nous avons mis en évidence une prévalence relativement élevée des troubles psychiatriques chez les sujets âgés au cours de leur vie, touchant près d'une personne sur deux. Pour ce qui est des troubles actuels, on observe une prévalence élevée des phobies et des TAG ainsi que des idéations suicidaires. Ces taux sont parmi les plus

HAL author manuscript inserm-00138456, version 1

élevés comparés à d'autres pays occidentaux. Nos premières analyses montrent l'importance pour les troubles psychiatriques de certains facteurs de risque jusque-là peu explorés, facteurs environnementaux comme les événements de vie traumatiques ou le stress, ou facteurs biologiques comme le statut hormonal au cours de la vie reproductive qui suggère aussi l'existence de sous-groupes de femmes plus ou moins vulnérables. L'insomnie est également un facteur de risque de troubles dépressifs ou anxieux. Les troubles anxieux sont également associés à des modifications des systèmes de régulation du stress (activité sécrétoire corticotrope de l'axe HPA). La possibilité de disposer d'une DNAtèque pour l'ensemble des sujets Esprit va maintenant nous permettre d'explorer certains facteurs de risque génétiques, notamment ceux liés au métabolisme des neurotransmetteurs (*e.g.* 5-HTT, TPH ou MOAA). Elle nous permettra en outre d'étudier certaines interactions, comme par exemple l'interaction gène (5-HTT) – environnement (événement traumatique dans l'enfance) récemment mise en évidence pour la dépression chez de jeunes adultes (7).

D'une façon générale, l'ensemble de nos projets permettra une meilleure connaissance de certains facteurs de risque de troubles psychiatriques que nous intégrerons dans une approche multifactorielle prenant en compte facteurs environnementaux, psychosociaux, biologiques, génétiques, pharmacologiques ou cliniques. Ce programme pourrait conduire à la construction de modèles étiologiques complexes susceptibles d'être validés au sein d'études cliniques et ouvrir de nouvelles perspectives dans le champ de la santé mentale du sujet âgé. Il pourrait avoir des retombées en recherche thérapeutique, en pratique clinique et en santé publique pour une meilleure identification et prise en charge des sujets à risque et à plus long terme la mise en place de stratégies de prévention.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été subventionnée par Novartis et la Région Languedoc Roussillon. Nous tenons à remercier Francine Jourdan pour son assistance technique.

RÉFÉRENCES

1. ADRIEN J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev.* 2002; 6: 341-51.
2. ALONSO J, ANGERMEYER MC, BERNERT S, *et al.* Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004: 55-64.
3. ANCELIN ML, and RITCHIE K. Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 4229-52.
4. BAYLE FJ, BOURDEL MC, CACI H, *et al.* [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can J Psychiatry.* 2000; 45: 156-65.
5. BEHL C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 433-42.
6. BUSS AH, and DURKEE A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol.* 1957; 21: 343-9.
7. CASPI A, SUGDEN K, MOFFITT TE, *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301: 386-9.
8. FORGAYS DG, FORGAYS DK, and SPIELBERGER CD. Factor structure of the State-Trait Anger Expression Inventory. *J Pers Assess.* 1997; 69: 497-507.
9. FUHRER R, and ROUILLON F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies - Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr. Psychobiol.* 1989; 4: 163-166.
10. HAUFF E, and VAGLUM P. Organised violence and the stress of exile. Predictors of mental health in a community cohort of Vietnamese refugees three years after resettlement. *Br J Psychiatry.* 1995; 166: 360-7.

11. HINTON WL, TIET Q, TRAN CG, *et al.* Predictors of depression among refugees from Vietnam: a longitudinal study of new arrivals. *J Nerv Ment Dis.* 1997; 185: 39-45.
12. HOFMANN SG, LITZ BT, and WEATHERS FW. Social anxiety, depression, and PTSD in Vietnam veterans. *J Anxiety Disord.* 2003; 17: 573-82.
13. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE. 1999. Informations sur les causes médicales de décès. Taux de mortalité par suicide en France entre 1995 et 1997. Inserm Service Commun 8, Insee. Restricted access.
14. KENDLER KS, GARDNER CO, and PRESCOTT CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 115-24.
15. KRAMER M. The rising pandemic of mental disorders and associated chronic diseases and disabilities. *Acta Psychiatr Scand.* 1980; 62: 282-297.
16. LECRUBIER Y, WITTCHEN HU, FARAVELLI C, *et al.* A European perspective on social anxiety disorder. *Eur. Psychiatry.* 2000; 15: 5-16.
17. MURRAY J, and LOPEZ A. 1996. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. World Health Organization.
18. OHAYON MM, and ROTH T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003; 37: 9-15.
19. RITCHIE K, ARTERO S, BELUCHE I, *et al.* Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 147-52.
20. SPIELBERGER C. Inventaire d'anxiété Etat-Trait Forme Y (STAI-Y). Editions du Centre de Psychologie Appliquée, Paris.), 1993.

21. THE 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.
22. TSUNO N, BESSET A, and RITCHIE K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 1254-69.
23. WATSON CG, JUBA MP, MANIFOLD V, *et al*. The PTSD interview: rationale, description, reliability, and concurrent validity of a DSM-III-based technique. *J Clin Psychol*. 1991; 47: 179-88.

Tableau I : Prévalence des troubles psychiatriques dans la population Esprit (1863 sujets)

TROUBLES PSYCHIATRIQUES (DSM-IV)	Actuel % (IC95)	Vie entière % (IC95)
TROUBLES DEPRESSIFS :		
Episode dépressif majeur (EDM)	3,1 (2,2-3,8)	26,5 (24,5-28,5)
Manie et hypomanie	0,4 (0,1-0,6)	1,2 (0,7-1,7)
TROUBLES ANXIEUX :		
Toutes phobies :	10,7 (9,3-12,1)	21,6 (19,7-23,5)
Agoraphobie et phobie spécifique	10,1 (8,7-11,5)	17,6 (15,9-19,3)
Phobie sociale	1,2 (0,8-1,6)	6,0 (5,1-7,0)
Trouble anxieux généralisé (TAG)	4,6 (3,6-5,2)	10,8 (9,5-12,1)
Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	0,5 (0,2-0,9)	1,0 (0,6-1,5)
Trouble Panique	0,3 (0,06-0,6)	2,0 (1,5-2,6)
Etat de stress post-traumatique (ESPT)	0,3 (0,03-0,5)	1,0 (0,6-1,5)
SUICIDE :		
Idéation suicidaire	9,8 (8,4-11,1)	
Tentative de suicide		3,7 (2,9-4,6)
AU MOINS UN TROUBLE ANXIEUX	14,2 (12,6-15,7)	29,4 (27,3-31,5)
AU MOINS UN TROUBLE PSYCHIATRIQUE	17,0 (15,3-18,7)	45,7 (43,4-47,9)

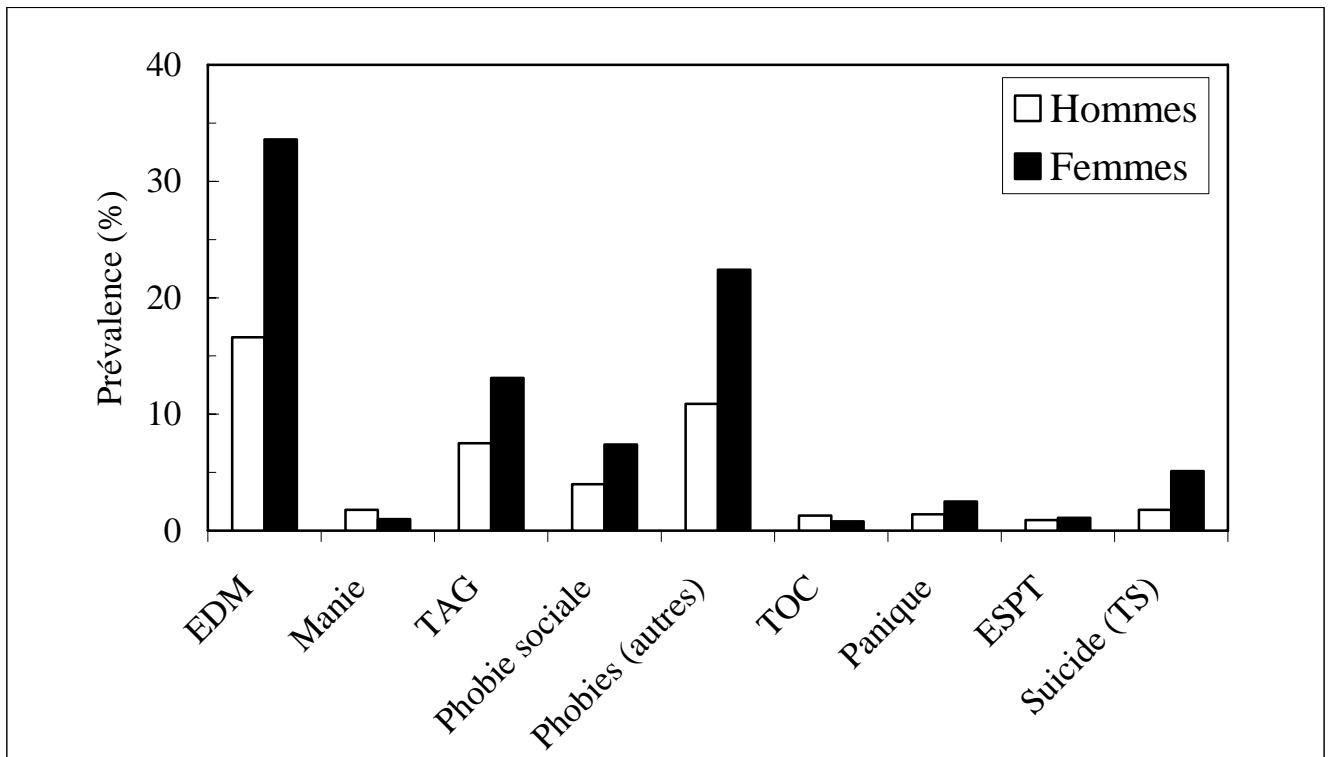


Fig. 1 Différence de prévalence des troubles psychiatriques au cours de la vie en fonction du sexe

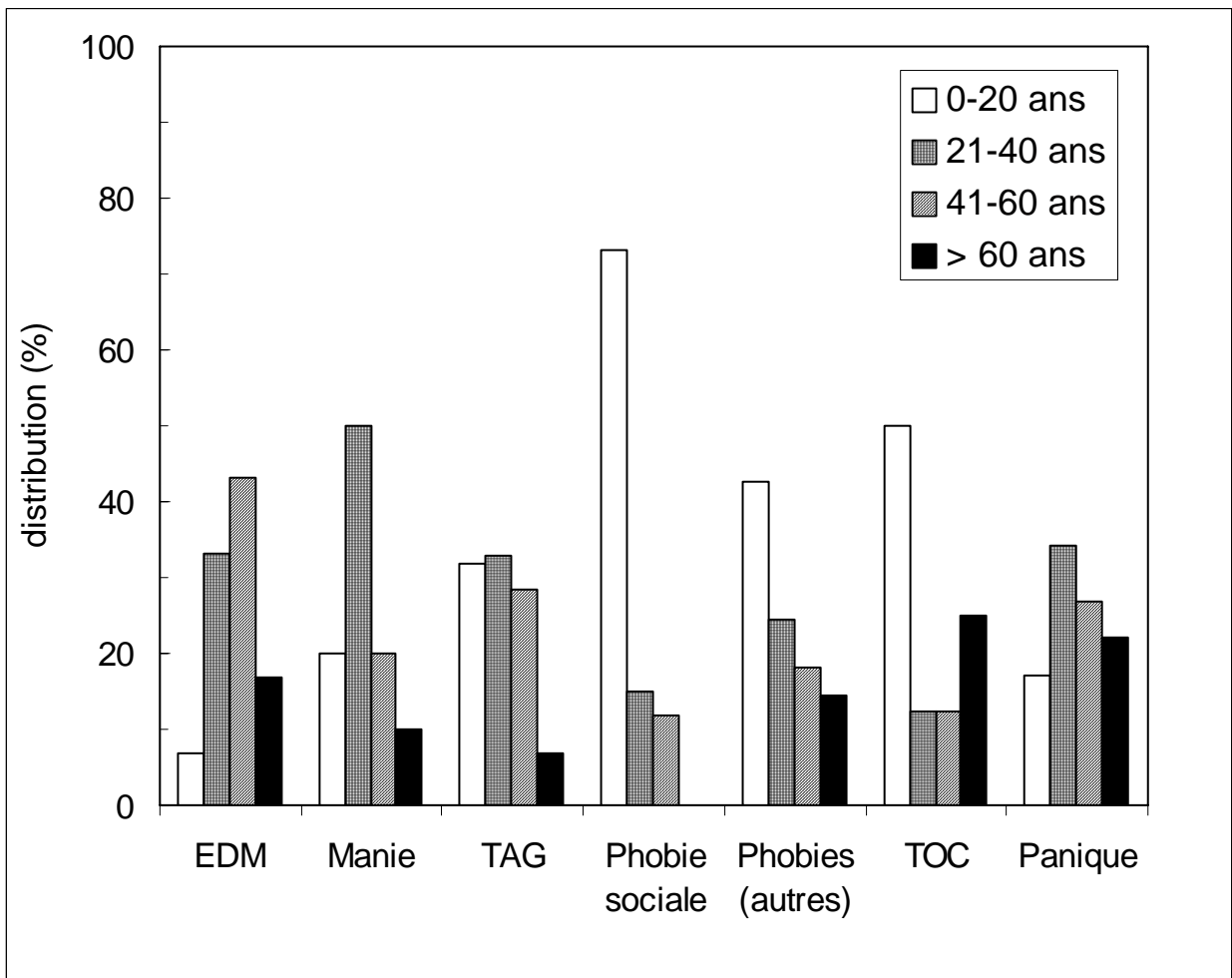


Fig.2. Age au premier épisode pour chacun des troubles psychiatriques