

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : INSTITUT PIERRE LOUIS D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTE PUBLIQUE (IPLESP)

NOM DE L'ÉQUIPE : ÉQUIPE DE RECHERCHE EN ÉPIDÉMIOLOGIE SOCIALE (ERES)

DIRECTEUR DE THESE : MARIA MELCHIOR

ADRESSE : FACULTE DE MEDECINE, 27 RUE CHALIGNY, 75012 PARIS

TITRE DE LA THESE : ROLE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS DANS LES COMPORTEMENTS SUICIDAIRES : MECANISMES ET DETERMINANTS

CO-ENCADRANT EVENTUEL : GUILLAUME AIRAGNES

ÉQUIPE DU CO-ENCADRANT : UMS011

LABORATOIRE : UMS011

PRESENTATION DU SUJET

Contexte scientifique

Les dernières années ont vu émerger nombre d'études sur les effets indésirables de la consommation de cannabis, qui a augmenté notamment en lien avec sa dépénalisation voire légalisation dans certains pays (1,2). Un effet nocif de la consommation de cannabis – en particulier si elle est de niveau élevé et chronique - sur la santé mentale a été montré, en particulier concernant les troubles psychotiques et anxio-dépressifs (2–5).

Plus récemment, certaines études se sont intéressées au lien entre consommation de cannabis et comportements suicidaires, aboutissant à des résultats suggérant une association avec un niveau de preuve modéré (6,7). Les raisons d'un tel lien sont complexes, alors que les comportements suicidaires peuvent prendre plusieurs formes (idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides) et que la consommation de cannabis revêt elle aussi différentes expressions (consommation occasionnelle, régulière, voire conduite addictive). Si quelques études indiquent un effet différencié selon le niveau de consommation de cannabis (7), les comportements suicidaires sont multiples et ont été à date peu étudiés chez les personnes qui consomment du cannabis. Une méta-analyse récente conclut que les difficultés de mesure dans ce domaine sont un frein à l'identification d'un consensus sur la question, notamment à cause du manque d'analyses longitudinales (8). Le traitement approximatif des facteurs de confusion et des effets médiateurs y est également dénoncé. A titre d'exemple, les troubles dépressifs ont parfois été considérés comme un facteur de confusion, au risque d'éluder un chemin causal indirect entre cannabis, dépression et suicide. Il semble manquer au sujet une approche relevant de l'épidémiologie sociale, capable de prendre en compte un certain nombre de facteurs de confusion tout en considérant les éventuels effets médiateurs. Une étude pointe du doigt un possible effet de genre sur l'association entre cannabis et comportements suicidaires(9), mais le rôle médiateur de la situation sociale des personnes n'a pas à ce jour été étudié, alors qu'il existe des inégalités sociales marquées vis à-vis à la fois de la consommation de cannabis et du risque suicidaire.

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

En France, bien que les niveaux de consommation de cannabis et de suicide soient élevés par rapport à ceux observés dans d'autres pays industriels (10–12), il n'y a pas à date d'étude sur le sujet. Dans un contexte de débat sur la dépénalisation voire la légalisation du cannabis, les données permettant de documenter les conséquences de la consommation de cannabis sur la santé des personnes sont plus que jamais nécessaires.

Questions posées par le sujet

L'objectif principal de la thèse est de répondre aux questions de recherche suivantes :

- L'effet du cannabis sur les comportements suicidaires dépend-il du type de consommation observé (occasionnelle, régulière, intensive voire addictive) et de sa durée dans le temps ?
- Cet effet est-il direct, ou passe-t-il par les symptômes de dépression et d'anxiété que ressentent les personnes ?
- Le lien entre consommation de cannabis et risque suicidaire est-il socialement situé voire différencié, en particulier en termes d'inégalités de genre et de position sociale ?

Sources de données utilisées

Le travail de thèse se basera sur les données de « Constances » (13,14), une cohorte épidémiologique représentative composée de 200 000 adultes recrutés pour un suivi annuel à partir de 2013. L'enquête inclut un questionnaire « mode de vie et santé » rempli à l'inclusion et en 2022 jusqu'à 11 questionnaires de suivi annuel. Un bilan de santé est également effectué sous la supervision d'un médecin à l'inclusion puis tous les cinq ans. La cohorte Constances a ainsi pour but de fournir des données d'épidémiologie générale, longitudinales et représentatives de la population, à destination de projets scientifiques divers.

A chaque vague de recueil de données, les participants ont été invités à déclarer leur consommation de cannabis sur les douze mois et les trente jours précédant l'enquête, en précisant le nombre d'occurrences. Ils ont également été amenés à signaler une éventuelle tentative de suicide dans le questionnaire de suivi à chaque vague. L'appariement des données de la cohorte avec le système national des données de santé (SNDS) permet par ailleurs l'accès à des informations sur les tentatives de suicide répertoriées, ainsi que les éventuels décès pour cause de suicide.

La cohorte Constances fournit également un nombre considérable de données permettant de prendre en compte des facteurs de confusion et médiateurs éventuels, en particulier sur les troubles anxio-dépressifs (CES-D), la détresse psychologique (General Health Questionnaire ou GHQ), la situation socioprofessionnelle, les antécédents médicaux et les consommations d'autres produits addictifs des personnes. La taille et l'exhaustivité des données de Constance permettent ainsi de développer efficacement le sujet précédemment présenté sous de multiples angles, en stratifiant notamment sur le sexe et l'âge qui sont associés à la fois aux consommations de cannabis et au risque suicidaire.

Les études antérieures réalisées à partir des données de la cohorte Constances montrent que parmi 87273 participants avec des données sur la consommation de cannabis disponibles à l'inclusion dans la cohorte, la proportion d'usagers de cannabis était de 36,7% au cours de la vie, 2,4% à plusieurs reprises dans les 12 mois précédant l'enquête et 1,5% occasionnellement dans les 12 mois précédant l'enquête (15). Il a notamment été montré que la consommation de cannabis prédit des difficultés à obtenir ou maintenir un emploi (16–18).

Méthodes

Le sujet et les données étudiées se prêtent à une analyse longitudinale, impliquant des méthodes adaptées. Parmi celles-ci, les approches les plus adaptées pour répondre aux questions de recherche sont :

- Des modèles de mélanges comme le group-based trajectory modelling (GBTM), ou, dans une logique similaire, des modèles de régression à effets mixtes, qui peuvent tous deux permettre de modéliser des trajectoires sur le temps long en prenant en compte un facteur d'exposition initial ou variant (la consommation de cannabis des personnes) (19,20)

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- Des modèles multi-états à état absorbant, afin de modéliser l'effet d'un facteur d'exposition potentiellement quantitatif (consommation de cannabis) sur un facteur de médiation à états multiples (troubles anxio-dépressifs, détresse psychologique) et un outcome absorbant (tentative de suicide/suicide) (21,22). Des modèles de médiation peuvent également être utilisés dans un but similaire (23)

Les analyses statistiques s'appuieront sur le maximum de données de la cohorte Constances disponibles en septembre 2022. Les éventuelles données manquantes pourront être traitées via des méthodes d'imputation multiple.

Calendrier prévisionnel

Les démarches d'accès aux données de Constances ont été entamées au mois de mars 2023.

S1 : Oct23/Mar24	S2 : Avr24/Sep24	S3 : Oct24/Mar25	S4 : Avr25/Sep25	S5 : Oct25/Mar26	S6 : Avr26/Sep26
Revue de la littérature générale et du premier article Prise en main et gestion de la base de données	Ecriture parties introduction/méthodes du premier article, analyses	Ecriture parties résultats/discussion du premier article, soumission Revue de la littérature du deuxième article	Gestion de la base de données, écriture parties introduction/méthodes du deuxième article, analyses	Ecriture parties résultats/discussion du deuxième article, soumission Rédaction du manuscrit de thèse	Finalisation du manuscrit de thèse et préparation de la soutenance

Articles proposés

- Rôle de la consommation de cannabis dans l'état dépressif/anxieux et la tentative de suicide
- Inégalités sociales et de genre dans l'effet de la consommation de cannabis sur les comportements suicidaires (pensées ou gestes suicidaires ou suicide)

Bibliographie

1. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(25):4112-8.
2. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 28 juill 2007;370(9584):319-28.
3. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med.* mars 2014;44(4):797-810.
4. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addict Abingdon Engl.* nov 2003;98(11):1493-504.
5. Hosseini S, Oremus M. The Effect of Age of Initiation of Cannabis Use on Psychosis, Depression, and Anxiety among Youth under 25 Years. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2019;64(5):304-12.
6. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 avr 2019;76(4):426-34.
7. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord.* mai 2016;195:63-74.

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

8. Carvalho JV, Souza LS, Moreira EC. Association between cannabis use and suicidal behavior: A systematic review of cohort studies. *Psychiatry Res.* juin 2022;312:114555.
9. Shalit N, Shoval G, Shlosberg D, Feingold D, Lev-Ran S. The association between cannabis use and suicidality among men and women: A population-based longitudinal study. *J Affect Disord.* 15 nov 2016;205:216-24.
10. Cannabis use in Europe 2020 [Internet]. Statista. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/597692/cannabis-use-europe-by-country/>
11. Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, Noor A, Vicente J, Simon R. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction.* 2016;111(1):34-48.
12. Manthey J, Freeman TP, Kilian C, López-Pelayo H, Rehm J. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. *Lancet Reg Health - Eur.* 1 nov 2021;10:100227.
13. Goldberg M, Carton M, Descatha A, Leclerc A, Roquelaure Y, Santin G, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med.* 1 janv 2017;74(1):66-71.
14. Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:1317-28.
15. Déguilhem A, Leclerc A, Goldberg M, Lemogne C, Roquelaure Y, Zins M, et al. Cannabis Use Increases the Risk of Sickness Absence: Longitudinal Analyses From the CONSTANCES Cohort. *Front Public Health.* 30 mai 2022;10:869051.
16. Airagnes G, Lemogne C, Meneton P, Plessz M, Goldberg M, Hoertel N, et al. Alcohol, tobacco and cannabis use are associated with job loss at follow-up: Findings from the CONSTANCES cohort. *PLoS ONE.* 9 sept 2019;14(9):e0222361.
17. El Haddad R, Lemogne C, Matta J, Wiernik E, Goldberg M, Melchior M, et al. The association of substance use with attaining employment among unemployed job seeking adults: Prospective findings from the French CONSTANCES cohort. *Prev Med.* oct 2022;163:107196.
18. Haddad RE, Matta J, Lemogne C, Melchior M, Zins M, Airagnes G. The association between substance use and subsequent employment among students: prospective findings from the CONSTANCES cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* févr 2023;58(2):249-66.
19. Nagin DS. Group-Based Trajectory Modeling: An Overview. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(2-3):205-10.
20. Pan AW, Chen YL, Chung LI, Wang JD, Chen TJ, Hsiung PC. A longitudinal study of the predictors of quality of life in patients with major depressive disorder utilizing a linear mixed effect model. *Psychiatry Res.* 15 août 2012;198(3):412-9.
21. Meyer ML, Lin FC, Jaensch A, Mons U, Hahmann H, Koenig W, et al. Multi-state models of transitions in depression and anxiety symptom severity and cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *PloS One.* 2019;14(3):e0213334.
22. Keown-Stoneman CD, Horrocks J, Darlington GA, Goodday S, Grof P, Duffy A. Multi-state models for investigating possible stages leading to bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord.* 24 févr 2015;3:5.
23. Gunzler D, Chen T, Wu P, Zhang H. Introduction to mediation analysis with structural equation modeling. *Shanghai Arch Psychiatry.* déc 2013;25(6):390-4.

PREREQUIS, FORMATION : M2 SANTE PUBLIQUE

CONTACT POUR CE SUJET : MARIA MELCHIOR

EMAIL : MARIA.MELCHIOR@INSERM.FR

TELEPHONE : 01 85 56 02 40

SPECIALITE DE LA THESE

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Santé publique - Epidémiologie | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie clinique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie sociale | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie génétique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35