Appel à recherches Prévention 2017
de l'Institut de Recherche en Santé Publique

Rapport final

Il est demandé au coordonnateur du projet, en cumulant les éléments des éventuelles équipes participantes, d'établir un rapport sur le modèle ci-dessous et de le communiquer à l'IReSP.

I. Renseignements administratifs

A. Identification du projet

Titre du projet	**Addictions and Depression In the Constances cohort**
Coordonnateur du projet (société/organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Cédric LEMOGNE (Inserm U894, Equipe 1, Centre Psychiatrie et Neuroscience)

Autres équipes participantes[1] (société/organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Marie Zins Inserm, UMS 011, Cohortes Epidémiologiques en Population
Référence convention/décision	
Période du projet (date début – date fin)	01/09/18-28/02/21
Période faisant l'objet du rapport (date début – date fin)	01/09/18-28/02/21
Rédacteur de ce rapport : nom	Cédric LEMOGNE
téléphone	00 33 1 56 09 33 71
adresse électronique	cedric.lemogne@aphp.fr
Date de rédaction du rapport	01/10/2021

B. Le cas échéant, indiquer la liste des personnels recrutés (ou à recruter) par des établissements publics dans le cadre du projet

Nom	Prénom	Qualifications	Date de recrutement	Durée du contrat (en mois)	Type de contrat (CDD, vacation …)
Matta	Joane	PhD, chercheur	1-09-2018	12 mois	CDD

Devenir depuis la fin du projet : intégration comme chercheuse contractuelle au profil de l'unité Inserm UMS 011

C. Donner la liste des autres personnes impliquées dans le projet

Nom	Prénom	Qualifications	% de son temps consacré au projet pendant la période décrite par le rapport
Wiernik	Emmanuel	PhD	10
Airagnes	Guillaume	MD, PhD	20

[1] En cas de projet multi-équipes

D. Donner la répartition des disciplines mobilisées dans le projet

Epidémiologie 40 %, Psychiatrie 30 %, Addictologie 30%.

E. Donner brièvement une justification des dépenses réalisées au cours de la période décrite par le rapport

Pour l'équipe N°1

Joane MATTA a été recrutée sur un poste de chercheur temps plein sur 12 mois afin de contribuer à mettre à jour de la revue de littérature, préparer le plan d'analyses et l'écriture d'un article. Elle a participé à la préparation de la base de données et aux analyses statistiques.

F. *Le cas échéant*, indiquer les différents types d'aides complémentaires obtenues grâce à ce projet.
(*Il peut s'agir de ressources financières, ressources humaines, allocations de recherche,…)*

II. Renseignements scientifiques

Description des travaux effectués en regard du calendrier établi pour la période concernée, des résultats obtenus en dégageant les faits marquants, des difficultés rencontrées et les solutions envisagées, ainsi que les réorientations éventuelles (3 à 5 pages)

Décrire les interactions entre les différentes équipes, les efforts particuliers en matière d'interdisciplinarité, l'ouverture internationale, etc.
Indiquer également ici les informations (événements positifs ou négatifs rencontrés au cours de la mise en œuvre du projet) dont vous pensez qu'elles peuvent être utiles à d'autres équipes.

Contexte

L'usage de substances addictives et la dépression majeure sont parmi les causes les plus répandues d'handicap dans le monde et sont souvent simultanés. Alors que la présence de ces deux conditions estnt de moins bon pronostic que lorsqu'elles sont considérées indépendamment, les mécanismes sous-jacents à leur association ne sont pas encore très bien connus et peuvent varier selon la substance utilisée et parmi les sous-groupes de population (par exemple les femmes, jeunes adultes, personnes âgées et ceux en déprivation sociale). Les données manquent en particulier sur l'usage du cannabis.

Partenaires du projet
Partenaires sollicités au cours du projet

Objectifs
Les objectifs de ce projet étaient:

1) De fournir des informations descriptives concernant les relations entre la consommation d'alcool et l'usage de tabac, de cannabis et de benzodiazépines en lien avec les états dépressifs en France selon l'âge, le genre et le statut socio-économique.
2) D'examiner simultanément si le genre, l'âge, et les disparités socio-économiques dans la prévalence ou les effets de l'usage de l'alcool, du tabac, du cannabis et des benzodiazépines contribuent respectivement aux différences du genre, de l'âge et du statut socio-économique dans la prévalence des états dépressifs.
3) De déterminer la spécificité de l'association entre chaque symptôme dépressif et chaque substance considérée
4) De comprendre les relations causales entre l'alcool, le tabac, le cannabis et les benzodiazépines avec les états dépressifs.

Méthodologie utilisée

Le projet a tiré profit des données recueillies dans le cadre de la cohorte Constances (http://www.constances.fr/).
Les états dépressifs sont mesurés à l'inclusion par l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D) qui est un auto-questionnaire de 20 items évaluant la fréquence de ces symptômes au cours de la semaine écoulée. Les réponses sont cotées de 0 (très rarement) à 3 (la plupart du temps).
Les données sur le style de vie, la santé médicale, l'histoire médicale et le statut socioprofessionnel ont été recueillies par un questionnaire à l'inclusion ou lors de la première visite dans les centres d'examens de santé où s'effectuent les collectes de données de Constances. Les données de suivi sont recueillies par la suite par un questionnairei envoyé par la poste en format papier ou par internet.
Concernant nos objectifs, les états dépressifs ont été mesurés à l'inclusion et en 2015 par le questionnaire de suivi. Les autres variables ont été disponibles à l'inclusion.

Concernant les objectifs 1, 2 3 et 4 :
Le statut socio-économique a été déterminé par le revenu et l'éducation.
Le revenu a été mesuré par la question suivante : quel est le montant total des revenus mensuels nets de votre foyer (c'est-à-dire la somme des revenus des personnes de votre foyer ou vos propres revenus si vous vivez seul(e), quelle qu'en soit l'origine)? L'éducation a été mesurée par la question suivante : quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu?
L'usage de tabac a été déterminé par le statut tabagique à l'inclusion (fumeur, non-fumeur et ex-fumeur). Par la suite, les fumeurs ont été classés selon le nombre de cigarettes par jour en léger (1-9 cigarettes/jour); modéré (10-19 cigarettes/jour) et élevé (>19 cigarettes/jour).
L'usage du cannabis a été déterminé par les questions suivantes : au cours de votre vie, avez-vous déjà consommé du cannabis (haschisch, marijuana, herbe, joint, shit)? Au cours des 12 derniers mois, avez-vous consommé du cannabis (haschisch, marijuana, herbe, joint, shit)? Au cours des 30 derniers jours, avez-vous consommé du cannabis (haschisch, marijuana, herbe, joint shit)? Les participants ont été classées en 4 catégories : jamais consommé, consommation dans les 12 derniers mois mais les derniers 30 jours ; moins d'une fois/semaine et une fois par semaine ou plus.

Principaux résultats obtenus

Etude n°1: Association entre symptômes dépressifs spécifiques et utilisation de substances

Rappel des objectifs : Lorsque les liens entre dépression et consommation de substances addictives sont étudiés, la dépression est quasi exclusivement considérée comme un construit unidimensionnel alors que de récentes recherches soulignent l'importance de considérer l'hétérogénéité des symptômes dépressifs. L'objectif de cette étude était d'examiner les associations entre symptômes ou dimensions de dépression et consommation de quatre substances (tabac, alcool, cannabis et e-cigarette). Pour cela, les associations étaient calculées en prenant successivement en compte : 1) un facteur général de dépression ; 2) chaque dimension parmi les quatre mesurés par l'échelle de symptômes dépressifs ; 3) chaque symptôme parmi les 20 mesurés par l'échelle. Cette approche permettait de distinguer les effets partagés par toutes les dimensions (ou tous les items d'une dimension) de ceux spécifiques à une ou plusieurs dimensions (ou items). De plus, toutes les substances étaient considérées dans le même modèle statistique.

Méthodes : Cette étude a été conduite parmi les individus de la cohorte Constances (cf ci-dessus) inclus entre janvier 2015 et décembre 2016.
Les symptômes dépressifs ont été recueillis à l'aide de l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D) Un modèle avec quatre dimensions de premier ordre (affect dépressif, affect positif, plaintes somatiques et relations interpersonnelles perturbées) et un facteur de second ordre a été confirmé par analyse factorielle préliminaire donnant des paramètres très satisfaisants (CFI=0.974, TLI=0.970, RMSEA=0.035 chez les hommes et CFI=0.974, TLI=0.969, RMSEA=0.041 chez les femmes).
La consommation actuelle des quatre substances addictives a été rapportée par les participants et catégorisée en deux groupes selon leur association avec le score total de symptômes dépressifs. Les seuils retenus ont été ≥10 cigarettes/jour pour le tabac et ≥1 fois/mois pour le cannabis. Pour l'alcool, il s'agissait de >42/28 verres/semaine pour les hommes et femmes respectivement. Finalement l'utilisation d'e-cigarette a été considérée comme variable binaire oui/non.
Des modèles d'équations structurelles stratifiés sur le sexe et ajustés sur l'âge et le niveau d'éducation ont été utilisés pour tester les associations partagés et spécifiques entre symptômes dépressifs et chaque substance. La relation entre le facteur de second ordre et la probabilité de chaque consommation de substance était interprétée comme l'association entre le facteur général de dépression et chaque substance. Au contraire, les associations entre chacune des quatre dimensions et chaque critère de jugement étaient interprétées comme des effets directs, c'est-à-dire non médiés par le facteur général de dépression. De même, les relations entre chacun des vingt items et la consommation de substance indiquent des associations non médiées par le facteur général de dépression ou la dimension correspondante à l'item. Etant donné le nombre de tests effectués, seulement des effets directs avec un $p \leq 0.00025$ étaient considérés.

Résultats significatifs :
28 746 participants ont été inclus dans ces analyses. Leur moyenne d'âge était de 45,0 [13,8] ans, avec 49,1 % d'hommes. Le tableau 1 montre les caractéristiques de la population.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

	Men (N = 14 117)	**Women (N = 14 629)**
Age (years), mean (SD)	45.98 (13.68)	44.03 (13.94)
Education, n (%)		
Less or equal to high school degree	5,855 (41.5)	5,150 (35.2)
Undergraduate degree	4,319 (30.6)	5,947 (40.7)
Postgraduate degree	3,943 (27.9)	3,532 (24.1)
CES-D score, mean (SD)	9.09 (7.89)	11.58 (9.31)
Depressed affect, mean (SD)	1.81 (2.95)	2.99 (3.78)
Positive affect, mean (SD) [a]	3.82 (3.10)	4.07 (3.10)
Somatic complains, mean (SD)	3.13 (3.05)	4.07 (3.40)
Disturbed interpersonal relationships, mean (SD)	0.34 (0.80)	0.45 (0.92)
Tobacco use, n (%)[b]	1,474 (10.4)	1,220 (8.3)
Alcohol use, n (%)[c]	352 (2.5)	243 (1.7)
Electronic cigarette use, n (%)[d]	656 (4.6)	544 (3.7)
Cannabis use, n (%)[e]	984 (7.0)	582 (4.0)

CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale
[a] The items of this dimension were reverse coded for analysis purposes
[b] ≥10 cigarettes per day, [c] >42/28 drinks per week, [d] current use, [e] ≥once a month

Associations entre symptômes dépressifs et consommation de tabac : le facteur général de dépression était positivement associé avec la consommation de tabac chez les hommes et les femmes (Figures 1 et 2). Il n'y avait pas d'association significative pour les facteurs de premier ordre au-delà du facteur de second ordre. Lorsque chaque item

était examiné, il y avait une association positive entre la consommation de tabac et « manque d'appétit » parmi les hommes et les femmes et avec l'item « solitude » parmi les femmes. Au contraire, il y avait une association négative avec « tristesse » chez les hommes et les femmes. Cependant, l'effet total de cet item est égal à la somme de cet effet direct négatif et de l'effet indirect positif à travers la dimension correspondante (affect positif) et le facteur général de dépression. Cela signifie donc que la tristesse était moins associée avec le critère de jugement que les autres items de l'échelle. Cela était également le cas pour les items « manque de concentration » et « manque de motivation » chez les hommes. De même, parmi les femmes, l'item « craintif » était moins associé à la consommation de tabac que les autres items.

Associations entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette : le facteur général de dépression était positivement associé avec l'utilisation d'e-cigarette chez les hommes et les femmes (Figures 1 et 2). Il n'y avait pas d'association significative pour les facteurs de premier ordre au-delà du facteur de second ordre mais il y avait une association positive entre l'item « manque d'appétit » et le critère de jugement chez les hommes.

Associations entre symptômes dépressifs et consommation d'alcool : le facteur général de dépression était positivement associé avec la consommation d'alcool chez les hommes et les femmes (Figures 1 et 2). Il n'y avait pas d'association significative pour les facteurs de premier ordre au-delà du facteur de second ordre mais il y avait une association positive pour l'item « manque de concentration » chez les femmes. Au contraire, on retrouvait une association négative entre l'item « profité de la vie» et le critère de jugement chez les hommes. Cela indiquait que cet item était moins associé à la consommation d'alcool que les autres items.

Associations entre symptômes dépressifs et consommation de cannabis : le facteur général de dépression était positivement associé avec la consommation d'alcool chez les hommes et les femmes (Figures 1 et 2). Au-delà du facteur de second ordre, la dimension « plaintes somatiques » était associée positivement chez les hommes avec la consommation de cannabis et la dimension « affect positif » de façon négative chez les hommes et les femmes, indiquant une association moindre avec le critère de jugement que les autres dimensions de l'échelle. Au-delà des dimensions, il y avait une association positive entre la consommation de cannabis et l'item « manque d'appétit ».

Figure 1

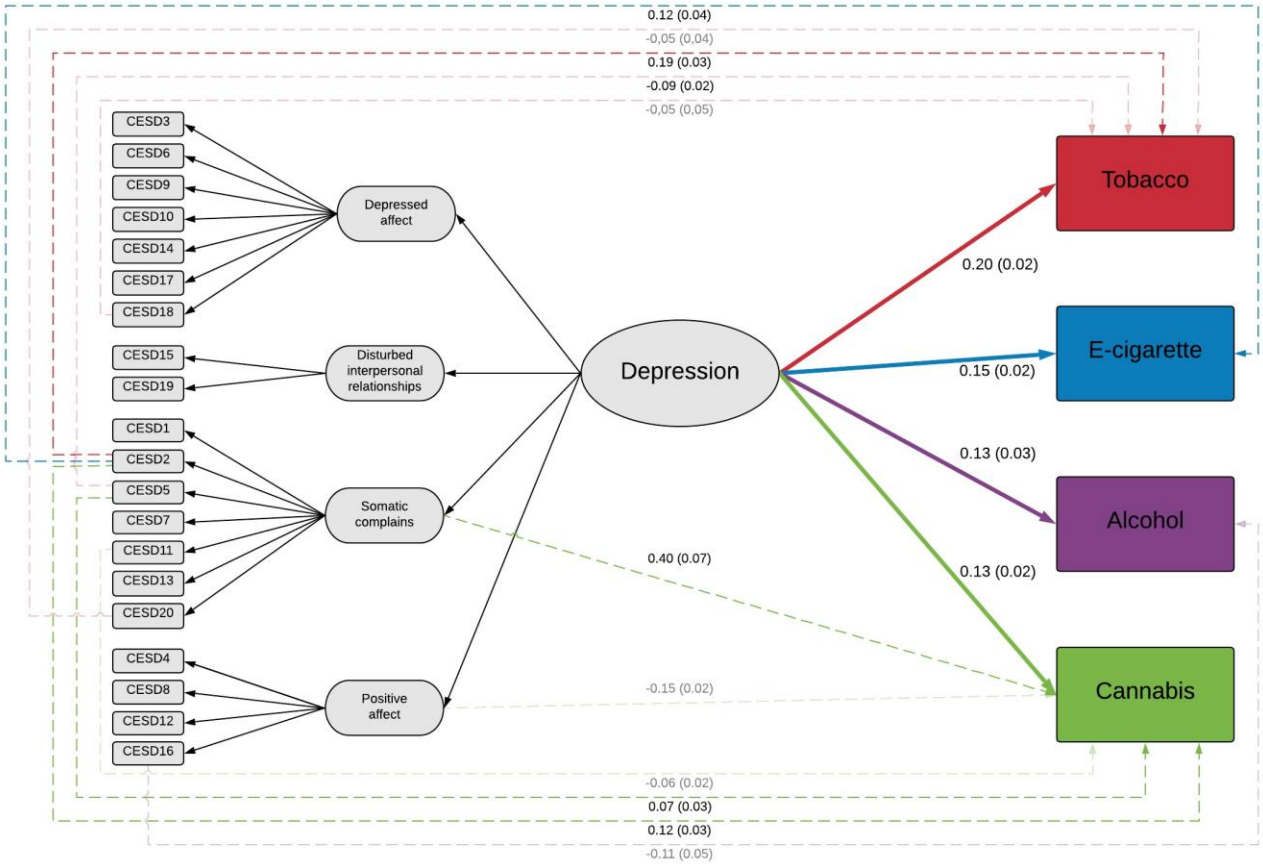
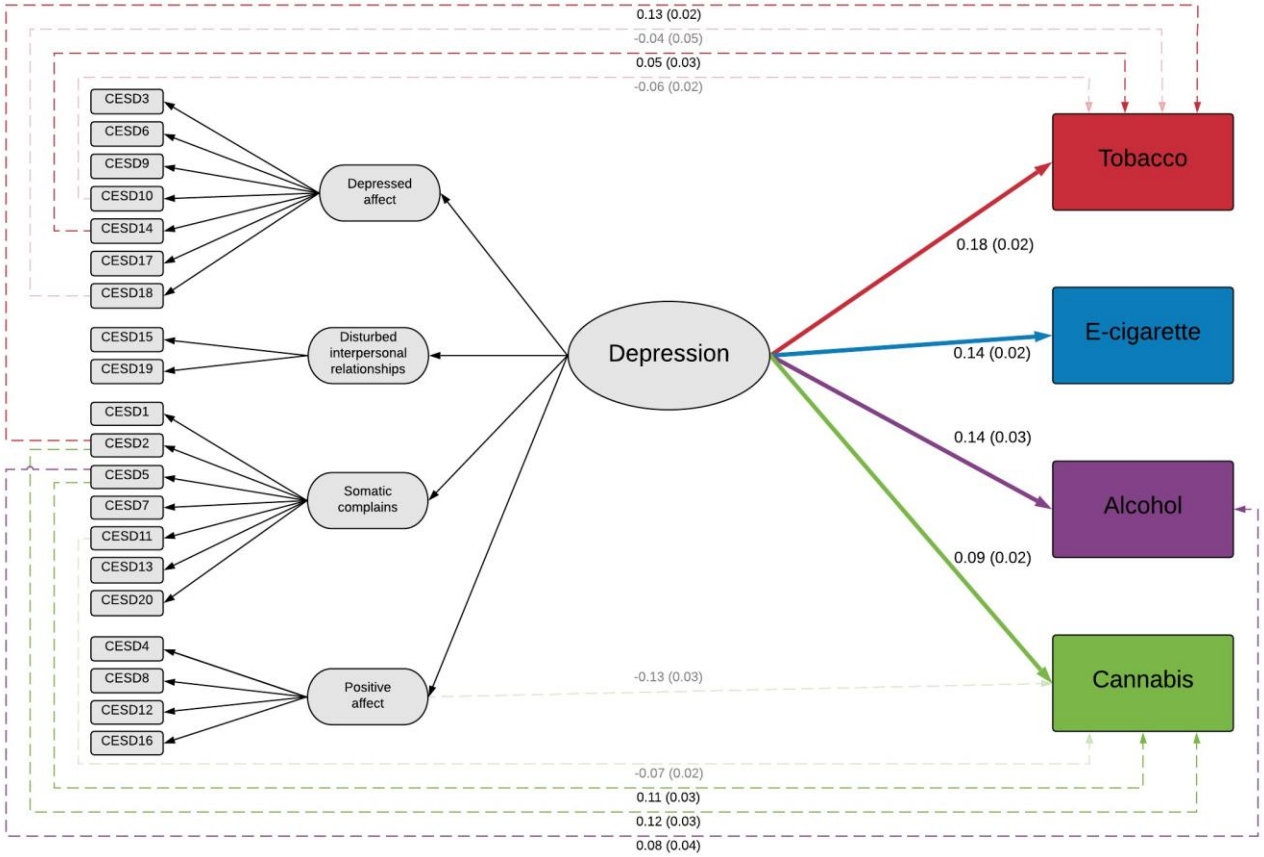


Figure 2



Difficultés rencontrées et solutions mises en œuvre
Néant

Justification des écarts par rapport aux prévisions initiales :
Néant

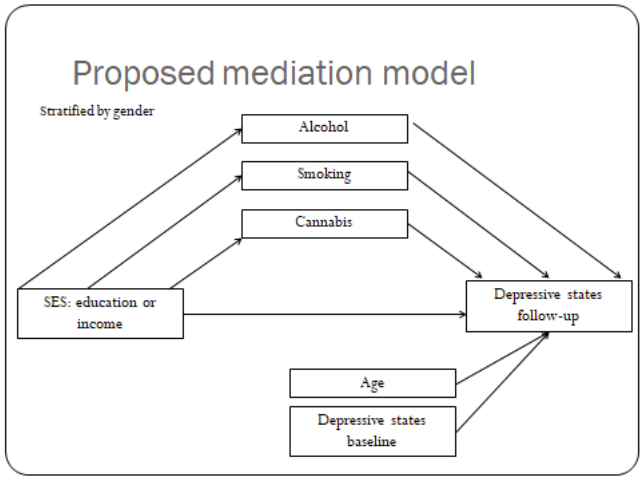
Tableau de suivi de réalisation des tâches et d'utilisation des ressources
Les résultats de cette étude sont en cours de soumission et ont été présentés lors du 17 congrès de l'European Society for Biomedical Research on Alcoholism (Lille, France).

Tâche	**Avancement**
Extraction des données	réalisée
Analyses statistiques	réalisée
Rédaction d'article scientifique	réalisée
Publication	en cours
Participation à des congrès	réalisée

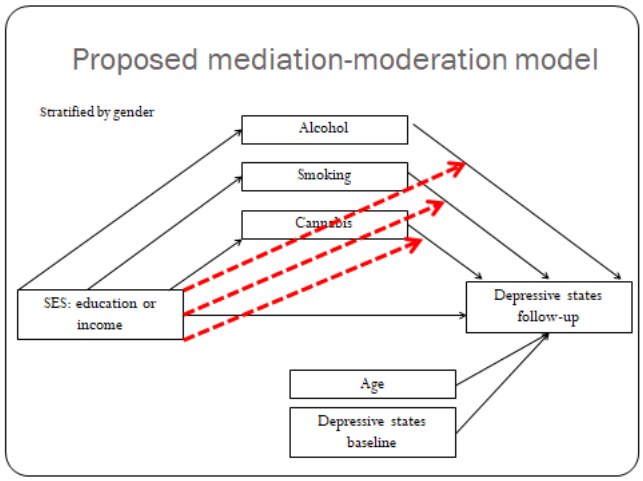
Etude n°2: L'utilisation de substances explique-t-elle l'inégalité sociale concernant la dépression ? Résultats de la cohorte Constances.

Rappel des objectifs: le but de cette étude est d'étudier le rôle de la consommation de substances (telles que l'alcool, le tabac et le cannabis) dans l'association entre l'éducation ou le revenu avec la dépression. Il existe plusieurs études qui ont étudié l'effet de consommation de substances sur la dépression; ainsi l'association de la dépression avec la consommation de substances tel que décrit dans l'étude numéro 1 de ce projet. Néanmoins, ces associations ont été étudiées séparément et en analyses transversales. Le but de cette étude était de tenir compte de l'effet médiateur et modérateur du revenu et de du niveau d'éducation en utilisant des données de suivi sur les symptômes dépressifs. Nous avons utilisé les données prospectives de la cohorte Constances. Notre hypothèse était que les différences du statut socio-économique (revenu et niveau d'éducation), dans la prévalence en symptômes dépressifs peuvent être expliquées par les différences dans la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis par statut socioéconomique (effet médiateur du statut socioéconomique). De plus, les différences du statut socio-économique (revenu et niveau d'éducation), dans la prévalence en symptômes dépressifs peuvent être expliquées par les différents effets de la consommation de substances sur les symptômes dépressifs (effet modérateur). Comme le genre peut influencer la consommation de substances et les symptômes dépressifs, toutes les analyses ont été stratifiées pour le genre.

Méthodes: les critères d'inclusion étaient d'avoir des données pour le suivi en 2015 ainsi que des données à l'inclusion entre les années 2012-2014. Les analyses de cette étude portent sur 37 192 sujets adultes.
Les symptômes dépressifs ont été recueillis à l'aide de l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D) qui est un auto-questionnaire de 20 items évaluant la fréquence de ces symptômes au cours de la semaine écoulée. Les réponses sont cotées de 0 (très rarement) à 3 (la plupart du temps) et étaient disponibles à l'inclusion et au suivi en 2015. La consommation actuelle de trois substances addictives a été rapportée par les participants et catégorisée en deux groupes selon leur association avec le score total de symptômes dépressifs. Les seuils retenus ont été ≥10 cigarettes/jour pour le tabac et >4 fois/mois pour le cannabis. Pour l'alcool, il s'agissait de >42/28 verres/semaine pour les hommes et femmes respectivement. Les seuils pour l'éducation et le revenu étaient les suivants : avoir un diplôme de niveau secondaire ou moins et un revenu de moins de 2800 euros respectivement.
Les associations entre les variables à l'inclusion et les symptômes dépressifs au suivi (sur 1, 2 ou 3 ans) ont été analysées par régressions logistiques en stratifiant sur le genre et en ajustant pour l'âge et sont présentées sous forme de odds ratios (OR) et intervalle de confiance (IC) à 95%.
Des modèles d'équations structurelles stratifiés sur le genre et ajustés sur l'âge et les symptômes dépressifs à l'inclusion ont été utilisés pour quantifier de combien l'association entre le revenu et l'éducation à l'inclusion (dans deux modèles séparés) et les symptômes dépressifs au suivi est expliquée par la consommation de substances addictives (alcool, tabac et cannabis). Ce modèle de médiation peut tester la possibilité des effets compensatoires ; c'est-à-dire que certains effets indirects à travers chaque substance peuvent être positifs ou négatifs. Le modèle de médiation permet d'expliquer le risque augmenté des symptômes dépressifs au suivi chez les individus de statut socio-économique faible si l'effet total du modèle (c'est-à-dire la somme de tous les effets indirects du statut socio-économique sur la dépression à travers toutes les substances addictives) est positif et il n'y aurait pas d'effet additionnel (c'est-à-dire direct) du statut socio-économique sur le risque de symptômes dépressifs. A l'opposé, la présence d'un effet significatif direct du statut socio-économique sur les symptômes dépressifs au-delà les effets indirects du statut socio-économique sur les symptômes dépressifs à travers toutes les substances addictives suggère l'existence d'effets différentiels de consommation de substances addictives sur le risque de symptômes dépressifs dépendamment du statut socio-économique (c'est-à-dire un effet modérateur du statut socio-économique). Les données manquantes ont été imputées.
Modèle de médiation proposé:



Modèle de modération proposé:



Résultats significatifs : la table 1 présente les caractéristiques descriptives de la population stratifiée pour le genre.
La prévalence des individus avec un diplôme d'études secondaires ou moins était de 43.9% chez les hommes et de 41.4% chez les femmes. Un revenu de 2800 euros ou moins était de 33.1% chez les hommes et de 41% chez les

femmes. Un usage élevé d'alcool est observé chez 2.4% et 1.2% d'hommes et de femmes respectivement. La consommation de tabac de plus de 10 cigarettes par jour est de 8.7% et de 6.8% chez les hommes et les femmes respectivement. La consommation de cannabis de 4 fois/30 jours concerne 4.4% et 2.2% des hommes et des femmes respectivement.

Table 1: Descriptive characteristics after imputations (mean of the three imputations)

Variables	Men (N=16861)	Women (N=20331)
Income		
<450 euros	100.33 (0.59)	127.66 (0.62)
450 to less than 1000 euros	395.66 (2.34)	620.33 (3.05)
1000 to less than 1500 euros	874 (5.18)	1447.66 (7.12)
1500 to less than 2100 euros	1603.66 (9.51)	2624.66 (12.90)
2100 to less than 2800 euros	2610 (15.47)	3524 (17.33)
2800 to less than 4200 euros	5479.66 (32.49)	6439.66 (31.67)
≥4200 euros	5797.66 (34.38)	5547.0 (27.28)
Education		
No diploma	442 (2.62)	423.66 (2.08)
General study certificate (equivalent to 12 years of school education)	1102 (6.53)	1574 (7.74)
Certificate of professional aptitude	3308.33 (19.62)	2754.33 (13.54)
High school diploma or equivalent	2554 (15.14)	3677 (18.08)
Undergraduate degree (2-3 years of study)	3565 (21.14)	5828.66 (28.66)
Graduate degree (4 years of study)	1410.66 (8.36)	2098 (10.31)
Graduate degree (≥5 years of study)	4479 (26.56)	3975.11 (19.55)
Age	51.06 ± 0.09	49.26 ± 0.09
Alcohol		
Very low: <1(1) drinks/week in men(women)	2602.66 (15.43)	6298.33 (30.97)
Low: 1-27(1-13) drinks/week in men(women)	12675 (75.17)	11925 (58.65)
Medium: 28-42(14-28) drinks/week in men(women)	1178 (6.98)	1857.33 (9.13)
High: >42(28) drinks/week in men(women)	405.33 (2.40)	250 (1.22)
Smoking		
Non-smoker	6948 (41.20)	10841 (53.32)
Ex-smoker	7297.33 (43.27)	6490 (31.92)
Current smoker		
• Low: 1-9 cigarettes/day	1146.66 (6.80)	1605.33 (7.85)
• Medium: 10-19 cigarettes/day	989.33 (5.86)	1099.33 (5.4)
• High: ≥19 cigarettes/day	479.66 (2.84)	295 (1.45)
Cannabis		
No consumption	15554 (92.25)	19396 (95.4)
Consumption but not in the past 30 days	560 (3.32)	469.33 (2.30)
Consumption in the past 30 days but <4/30 days	421 (2.49)	293 (1.44)
Consumption in the past 30 days and ≥4/30 days	325.66 (1.93)	172.66 (0.84)
Depressive symptoms		
CESD baseline (N used=35087)	9.1 ± 0.06	11.76 ± 0.06
Depressive symptoms baseline (CESD>=19)	1727 (10.24)	3800.33 (18.69)
CESD follow-up (N used=35741)	10.28 ± 0.06	13.12 ± 0.06
Depressive symptoms follow-up (CESD>=19)	2231 (13.23)	4676.33 (23)

Results are presented as mean estimate (percent) and mean ± SEM as appropriate

Modèles de médiation:

La consommation de substances addictives a expliqué 5.3% et 2.4% uniquement de l'association entre un faible niveau d'éducation (diplôme secondaire ou moins) et de symptômes dépressifs chez les hommes et les femmes et n'était pas significative pour le revenu.
Modèles de modération :
Les effets modérateurs étaient forts pour l'éducation et le revenu chez les hommes et les femmes.
Le tabac était la seule substance pour laquelle l'effet de médiation est resté significatif et pour qui l'effet de modération du statut socio-économique était le plus fort et significativement plus élevé chez les participants d'un faible niveau socio-économique (éducation et revenu).
En effet, en ajoutant un effet médiateur du statut socio-économique sur les substances addictives, les résultats sont en faveur d'une intéraction significative entre l'éducation ou le revenu avec la consommation de tabac. Le tabac était la substance qui était le plus fortement associée aux symptômes dépressifs chez les individus de faible niveau d'éducation ou de revenu. Ceci suggère que les individus de faible statut socio-économique sont plus vulnérables pour les effets de la consommation de tabac sur les symptômes dépressifs.
En conclusion, les différences de statut socio-économique dans la consommation de substances addictives ne sont pas en mesure d'expliquer, dans cette étude, le fait que les individus à faible statut socio-économique aient plus de symptômes dépressifs. Les modèles de modération ont montré que l'effet de la consommation de substance sur les symptômes dépressifs, particulièrement la consommation de tabac était plus fort chez les hommes et les femmes de faible statut socio-économique. Le ciblage du tabac peut réduire le risque de dépression chez les individus de faible niveau d'éducation et/ou de revenu.

Difficultés rencontrées et solutions mises en œuvre
Néant

Justification des écarts par rapport aux prévisions initiales :
Néant

Tableau de suivi de réalisation des tâches et d'utilisation des ressources
Les résultats de cette étude ont été présentés lors du 17 congrès de l'European Society for Biomedical Research on Alcoholism (Lille, France) et publiés dans Comprehensive Psychiatry (Matta J, et al. Does substance use explain social differences in terms of depression? Findings from the Constances cohort. Compr Psychiatry. 2020 Oct;102:152203)

Tâche	**Avancement**
Extraction des données	réalisée
Analyses statistiques	réalisée
Rédaction d'article scientifique	réalisée
Publication	réalisée
Participation à des congrès	réalisée

Etude n°3: Association entre dépression et utilisation de la cigarette électronique selon la consommation de tabac

Rappel des objectifs : La cigarette électronique (e-cigarette), commercialisée depuis presque 10 ans, voit son utilisation augmenter ces dernières années, avec un débat portant sur son influence sur la consommation de tabac. Bien que plusieurs études aient porté sur l'association entre dépression et utilisation d'e-cigarette parmi des populations spécifiques, aucune n'a examiné en population générale et de façon prospective cette association. De plus, le statut tabagique a peu été pris en compte dans ces études. De ce fait, l'objectif principal de cette étude était d'examiner les associations transversales et longitudinales entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette en tenant compte d'un potentiel effet modificateur du statut tabagique.

Méthodes : Le projet dans son ensemble a tiré profit des données recueillies dans le cadre de la cohorte Constances (http://www.constances.fr/) depuis février 2012. Cette cohorte inclut des volontaires âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion qui ont été tirés au sort parmi la population française assurée à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Les participants devaient répondre à un auto-questionnaire portant sur leur mode de vie, leur santé et leurs caractéristiques socio-démographiques. Ils étaient également invités à l'un des 21 Centres d'examen de santé afin de recueillir des données cliniques et biologiques. Ils recevaient ensuite annuellement un questionnaire à remplir.

Cette étude en particulier a été conduite parmi les individus de la cohorte inclus entre janvier 2015 et décembre 2016 pour les analyses transversales et ceux inclus entre février 2012 et décembre 2014 et ayant rempli au moins un questionnaire de suivi pour les analyses longitudinales.

L'utilisation actuelle et passée d'e-cigarette a été évaluée par questionnaire, ainsi que la consommation de tabac. A l'inclusion, les participants ont été catégorisés entre consommateur actuel, ex-consommateur et non consommateur à la fois pour l'e-cigarette (à partir de 2015) et pour le tabac. De plus, pour les utilisateurs actuels d'e-

cigarette, la concentration en nicotine en mg/mL a été recueillie en quatre catégories (0, <6, 6-12, ≥13). La consommation d'e-cigarette et de tabac a également été évaluée au cours du suivi, quelle que soit la date d'inclusion.

Les symptômes dépressifs ont été recueillis à l'aide de l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D) qui est un auto-questionnaire de 20 items évaluant la fréquence de ces symptômes au cours de la semaine écoulée. Les réponses sont cotées de 0 (très rarement) à 3 (la plupart du temps). Pour cette étude, le score CES-D a été utilisé comme une variable binaire basée sur un seuil de 19 ou comme une variable continue, en prenant comme unité l'intervalle interquartile (c'est-à-dire la différence entre le 25ème et le 75ème percentile).

Dans les analyses transversales, les associations entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette à l'inclusion ont été calculées par des régressions logistiques. Les critères de jugement étaient d'une part l'utilisation (versus la non utilisation) d'e-cigarette et d'autre part l'utilisation actuelle (versus la non utilisation ou l'utilisation passée) d'e-cigarette. Enfin, un modèle logistique multinomial a permis d'examiner l'association entre symptômes dépressifs et concentration en nicotine utilisée par les consommateurs actuels d'e-cigarette.

Dans les analyses longitudinales, les associations entre dépression à l'inclusion et utilisation actuelle d'e-cigarette au cours du suivi ont été calculées par des modèles logistiques avec une estimation GEE (generalized estimating equations). Finalement, ces modèles ont également été utilisés pour examiner les associations entre symptômes dépressifs à l'inclusion et une variable combinant la consommation de tabac et d'e-cigarette en quatre catégories au cours du suivi.

Résultats significatifs :

1) Analyses transversales

35 337 participants ont été inclus dans ces analyses. Leur moyenne d'âge [ET] était de 45,8 [13,9] ans, avec 48,0 % d'hommes. Le score moyen de CES-D était de 10,7 [9,0] avec une différence de 10 points entre le 25ème et le 75ème percentile. 5 631 participants, soit 15,9 % des participants, avaient un score de CES-D ≥ 19. Le tableau 1 présente les caractéristiques de la population. Plus fréquente chez les hommes, l'utilisation d'e-cigarette au cours de la vie était aussi associée avec un âge et un niveau d'éducation plus bas mais avec davantage de tabagisme et de symptômes dépressifs. Ces résultats étaient identiques pour l'utilisation actuelle d'e-cigarette.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

	E-cig use	
	Never users (n = 31,788)	**Ever users (n = 3,549)**
Sex, n (%)		
Men	15,267 (48.0)	1,832 (51.6)
Women	16,521 (52.0)	1,717 (48.4)
Age (years), mean (SD)	46.53 (13.92)	39.38 (12.15)
Education, n (%)		
Less or equal to high school degree	12,845 (40.4)	1,669 (47.0)
Undergraduate degree	10,996 (34.6)	1,197 (33.7)
Postgraduate degree	7,947 (25.0)	683 (19.2)
Smoking status, n (%)		
Current smokers	4,548 (14.3)	2,525 (71.1)
Former smokers	11,252 (35.4)	945 (26.6)
Never smokers	15,988 (50.3)	79 (2.2)
CES-D score, mean (SD)	10.44 (8.74)	13.29 (10.29)
CES-D score ≥ 19, n (%)	4,785 (15.1)	846 (23.8)
	Never or ex-users (n = 33,873)	**Current users (n = 1,464)**
Sex, n (%)		
Men	16,309 (48.1)	790 (54.0)
Women	17,564 (51.9)	674 (46.0)
Age (years), mean (SD)	45.98 (13.97)	41.94 (12.10)
Education, n (%)		
Less or equal to high school degree	13,853 (40.9)	661 (45.2)
Undergraduate degree	11,700 (34.5)	493 (33.7)
Postgraduate degree	8,320 (24.6)	310 (21.2)

Smoking status, n (%)		
Current smokers	6,111 (18.0)	962 (65.7)
Former smokers	11,718 (35.6)	479 (32.7)
Never smokers	16,044 (47.4)	23 (1.6)
CES-D score, mean (SD)	10.60 (8.85)	13.55 (10.69)
CES-D score ≥ 19, n (%)	5,274 (15.6)	357 (24.4)

CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale

All p-values are ≤ 0.001 for differences between never and ever users or between non-users (i.e. never or former users) and current users ($\chi 2$ or T test for categorical or continuous variables, respectively).

Le tableau 2 présente les associations entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette. Dans la population entière, les symptômes dépressifs étaient associés avec l'utilisation au cours de la vie/actuelle d'e-cigarette, même après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Si le score CES-D était divisé en quatre catégories correspondant aux quartiles, une relation dose-effet significative était obtenue quel que soit le critère de jugement considéré. Enfin, dans le tableau 2, les associations étaient significatives parmi les fumeurs actuels de tabac et les anciens fumeurs mais pas parmi les personnes n'ayant jamais fumé ; cependant l'interaction entre dépression et statut tabagique n'était pas significative.

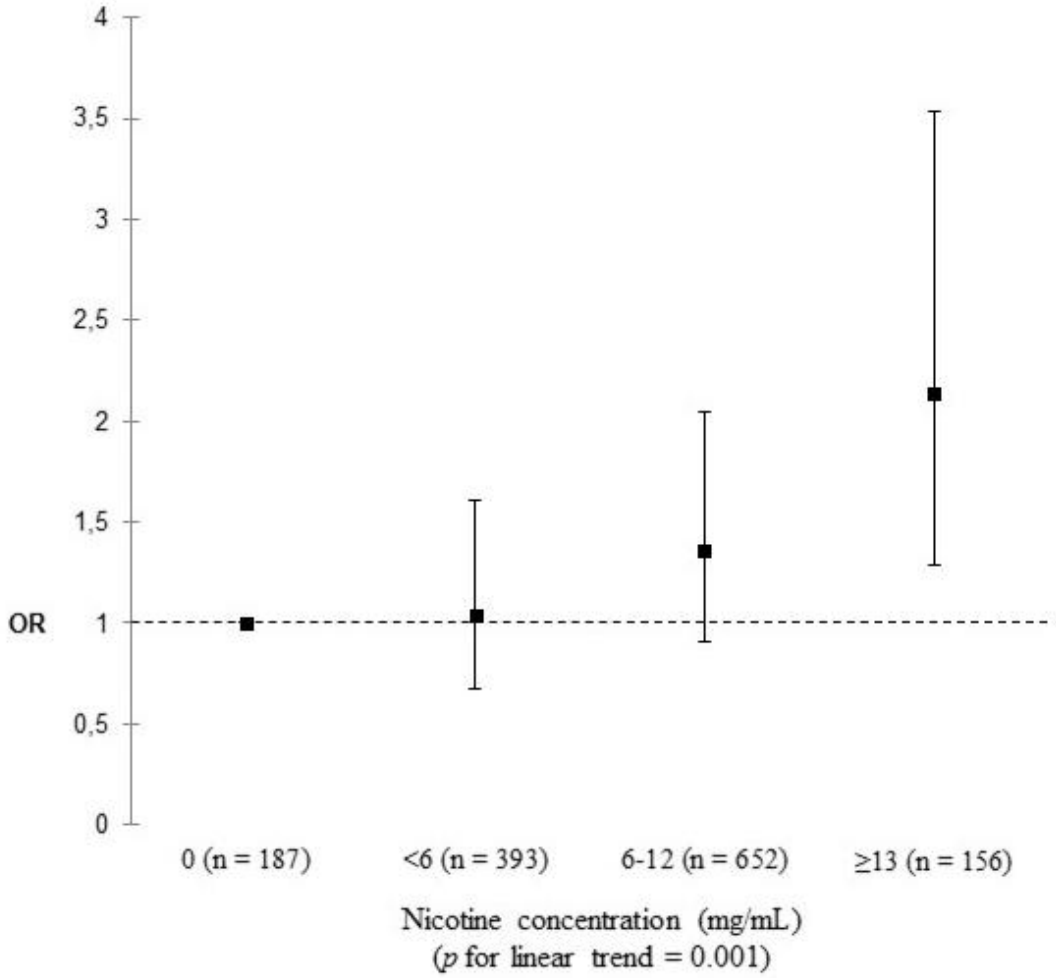
Tableau 2. Associations transversales entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette dans la population entière et stratifiée par statut tabagique

Ever vs. never use	**Crude OR (95% CI)**	**Adjusted OR (95% CI)**
Total population		
CES-D score ≥ 19	1.77 (1.63-1.92) ***	1.67 (1.53-1.82) ***
CES-D continuous score[$]	1.36 (1.31-1.41) ***	1.33 (1.28-1.38) ***
Current smokers		
CES-D score ≥ 19	1.41 (1.25-1.58) ***	1.39 (1.24-1.56) ***
CES-D continuous score[$]	1.19 (1.13-1.25) ***	1.19 (1.13-1.25) ***
Former smokers		
CES-D score ≥ 19	1.41 (1.19-1.68) ***	1.31 (1.09-1.57) **
CES-D continuous score[$]	1.27 (1.18-1.36) ***	1.21 (1.13-1.31) ***
Never smokers		
CES-D score ≥ 19	1.05 (0.57-1.95)	0.94 (0.50-1.75)
CES-D continuous score[$]	1.23 (0.98-1.54)	1.15 (0.90-1.46)
Current vs. never or ex-use	**Crude OR (95% CI)**	**Adjusted OR (95% CI)**
Total population		
CES-D score ≥ 19	1.75 (1.55-1.98) ***	1.73 (1.53-1.96) ***
CES-D continuous score[$]	1.36 (1.29-1.43) ***	1.36 (1.29-1.43) ***
Current smokers		
CES-D score ≥ 19	1.31 (1.12-1.53) **	1.35 (1.15-1.58) ***
CES-D continuous score[$]	1.16 (1.09-1.24) ***	1.18 (1.11-1.26) ***
Former smokers		
CES-D score ≥ 19	1.60 (1.27-2.01) ***	1.58 (1.25-1.99) ***
CES-D continuous score[$]	1.33 (1.21-1.45) ***	1.32 (1.20-1.45) ***
Never smokers		
CES-D score ≥ 19	1.24 (0.42-3.64)	1.05 (0.35-3.13)
CES-D continuous score[$]	1.34 (0.90-1.98)	1.22 (0.80-1.86)

Crude Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI) were computed with univariable binomial logistic regressions and adjusted OR (95% CI) were computed with multivariable binomial logistic regressions, adjusting for age, sex, and education.
CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale
[$] ORs are expressed per 10-point increase in CES-D score (i.e. the interval between the 25th and the 75th percentile)
** p<0.01
*** p<0.001

Parmi les utilisateurs actuels d'e-cigarette, la relation entre dépression et concentration en nicotine dans l'e-liquide (voir Figure 1) était positive avec un OR [95% IC] de 2,14 [1,29-3,53] pour la concentration la plus élevée (comparée à la concentration nulle). En outre, une tendance linéaire significative selon les niveaux de concentration en nicotine était observée.

Figure 1. Associations transversales entre symptômes dépressifs et concentration en nicotine parmi les utilisateurs actuels d'e-cigarette



Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI) were computed with a multivariable multinomial logistic regression, adjusting for age, sex and education, while taking a nicotine concentration of 0 mg/mL as reference category. Depressive symptoms were considered as a binary variable based on a CES-D (Center of Epidemiologic Studies Depression scale) score ≥ 19.

1) Analyses longitudinales

30 818 participants ont été inclus dans ces analyses. Leur suivi moyen [ET] était de 1,9 (0,6) ans, leur moyenne d'âge était de 49,3 [13,1] ans, avec 45,4 % d'hommes. Le score moyen de CES-D était de 10,4 [8,5] avec une différence de 10 points entre le 25ème et le 75ème percentile. 4 487 participants, soit 14,6 % des participants, avaient un score de CES-D ≥ 19. Le tableau 3 présente les caractéristiques de la population.

Tableau 3. Caractéristiques de la population d'étude

	E-cig non-users at follow-up (n = 30,084)	E-cig users at follow-up (n = 734)	P*
Sex (men), n (%)	13,616 (45.3)	388 (52.9)	< 0.001
Age (years), mean (SD)	49.43 (13.08)	45.02 (11.78)	< 0.001
Follow-up duration, n (%)			0.25
6 months to 1.5 years	13,143 (43.7)	342 (46.6)	
1.5 years to 2.5 years	11,696 (38.9)	276 (37.6)	
≥ 2.5 years	5,245 (17.4)	116 (15.8)	
Education, n (%)			0.45
Less or equal to high school degree	12,454 (41.4)	321 (43.7)	
Undergraduate degree	10,699 (35.6)	250 (34.1)	
Postgraduate degree	6,931 (23.0)	163 (22.2)	
Smoking status, n (%)			< 0.001
Current smokers	4,682 (15.6)	562 (76.6)	
Former smokers	11,055 (36.7)	163 (22.2)	
Never smokers	14,347 (47.7)	9 (1.2)	
CES-D score, mean (SD)	10.34 (8.49)	13.63 (10.21)	< 0.001
CES-D score ≥ 19, n (%)	4,308 (14.3)	179 (24.4)	< 0.001

CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale

* Difference between users and non-users at the longest follow-up ($\chi 2$ or T test for categorical or continuous variables, respectively)

A nouveau, l'utilisation actuelle d'e-cigarette était plus fréquente chez les hommes et associée avec un âge plus bas mais avec davantage de tabagisme actuel et de symptômes dépressifs.

Le tableau 4 présente les associations entre symptômes dépressifs à l'inclusion et utilisation d'e-cigarette au cours du suivi. Dans la population entière, ces associations étaient significatives, même après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Si le score CES-D était divisé en quatre catégories correspondant aux quartiles, une relation dose-effet significative était également obtenue. Après stratification par le statut tabagique à l'inclusion, les associations étaient significatives dans toutes les catégories, hormis parmi les participants n'ayant jamais fumé de tabac. Dans cette strate, l'association était uniquement significative lorsque les symptômes dépressifs étaient considérés comme continus. Dans ce cas, l'interaction entre dépression et statut tabagique était également significative.

Tableau 4. Associations longitudinales entre symptômes dépressifs à l'inclusion et utilisation d'e-cigarette au cours du suivi dans la population entière et stratifiée par statut tabagique

	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Total population		
CES-D score ≥ 19	1.98 (1.69-2.32) ***	2.02 (1.72-2.37) ***
CES-D continuous score[$]	1.45 (1.36-1.54) ***	1.47 (1.38-1.58) ***
Current smokers		
CES-D score ≥ 19	1.37 (1.14-1.65) **	1.46 (1.21-1.76) ***
CES-D continuous score[$]	1.19 (1.10-1.29) ***	1.23 (1.14-1.33) ***
Former smokers		
CES-D score ≥ 19	1.79 (1.26-2.55) **	1.83 (1.28-2.62) **
CES-D continuous score[$]	1.45 (1.25-1.67) ***	1.49 (1.28-1.73) ***
Never smokers		
CES-D score ≥ 19	2.88 (0.74-11.15)	2.59 (0.66-10.23)
CES-D continuous score[$]	1.99 (1.20-3.29) **	1.99 (1.15-3.44) *

Crude Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI) were computed with univariable binomial generalized estimating equations (GEE) logistic regressions, and adjusted OR (95% CI) were computed with multivariable binomial GEE logistic regressions, adjusting for age, sex and education.

CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale

[$] ORs are expressed per 10-point increase in CES-D score (i.e. the interval between the 25th and the 75th percentile)

* $p<0.05$

** $p<0.01$

*** $p<0.001$

Finalement, les associations entre symptômes dépressifs à l'inclusion et une variable combinant la consommation de tabac et d'e-cigarette en quatre catégories au cours du suivi sont présentées dans le tableau 5. Etant donné le faible nombre d'utilisateurs d'e-cigarette au cours du suivi qui n'avaient jamais fumé de tabac (n=9), seulement les ex-fumeurs et les fumeurs à l'inclusion étaient inclus dans cette analyse. Parmi les fumeurs à l'inclusion, des symptômes dépressifs plus élevés étaient positivement associés avec une consommation mixte de tabac et d'e-

cigarette au cours du suivi mais négativement avec un arrêt du tabac sans utilisation d'e-cigarette. Parmi les ex-fumeurs à l'inclusion, des symptômes dépressifs plus élevés étaient positivement associés avec une rechute tabagique et avec l'utilisation de e-cigarette seule au cours du suivi. Enfin, une positive association était observée entre symptômes dépressifs en continu et consommation mixte de tabac et d'e-cigarette.

Tableau 5. Associations longitudinales entre symptômes dépressifs et consommation de tabac/d'e-cigarette au cours du suivi dans la population stratifiée par statut tabagique

Current smokers at baseline	**T(-)/E(-) (n = 1,359)**	**T(+)/E(-) (n = 3,303)**	**T(-)/E(+) (n = 235)**
CES-D score ≥ 19	0.71 (0.65-0.77) ***	Ref.	1.00 (0.85-1.17)
CES-D continuous score[$]	0.84 (0.81-0.87) ***	Ref.	1.06 (1.00-1.13)
Former smokers at baseline	**T(-)/E(-) (n = 10,622)**	**T(+)/E(-) (n = 404)**	**T(-)/E(+) (n = 126)**
CES-D score ≥ 19	Ref.	1.52 (1.34-1.73) *	2.02 (1.64-2.49) ***
CES-D continuous score[$]	Ref.	1.31 (1.24-1.38) ***	1.48 (1.35-1.61) ***

Adjusted Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI) were computed with multivariable generalized estimating equations (GEE) multinomial logistic regressions, adjusting for age, sex and education.
CES-D: Center of Epidemiologic Studies Depression scale
T: tobacco use; E: e-cig use
(+): current use at follow-up
(-): no current use at follow-up
[$] ORs are expressed per 10-point increase in CES-D score (i.e. the interval between the 25th and the 75th percentile)
* p<0.05
*** p<0.001
N are given for the longest follow-up of each participant

Difficultés rencontrées et solutions mises en œuvre
Néant

Justification des écarts par rapport aux prévisions initiales :
Néant

Résultats scientifiques

Les objectifs de cette étude ont été atteints, avec la première description d'une association longitudinale entre symptômes dépressifs et utilisation d'e-cigarette dans une population générale. De plus, le suivi moyen était supérieur à 1,5 an alors que les autres études sur le sujet ne dépassaient pas une année de suivi et le statut tabagique a pu être considéré comme éventuel facteur modérateur. En analyses transversales, les symptômes dépressifs étaient associés avec l'utilisation d'e-cigarette, de façon dose dépendante. Parmi les utilisateurs, une relation significative était également observée avec la concentration en nicotine dans l'e-liquide. Dans les analyses longitudinales, les symptômes dépressifs à l'inclusion étaient associés à l'e-cigarette au cours du suivi, de façon dose dépendante. Parmi les fumeurs de tabac à l'inclusion, plus les symptômes dépressifs étaient élevés, plus le risque de consommation mixte (tabac et e-cigarette) était augmenté alors que les chances de sevrage tabagique sans utilisation d'e-cigarette étaient diminuées. Pour les ex-fumeurs à l'inclusion, la dépression était associée avec la rechute tabagique d'une part et l'utilisation d'e-cigarette seule d'autre part.

Dans cette large cohorte en population, les symptômes dépressifs étaient associés avec l'utilisation passée, actuelle et future d'e-cigarette. De plus, les relations dose-effet et le fait que l'association semble plus importante pour les concentrations plus élevées de nicotine suggèrent que les liens puissent être de nature causale.

Tableau de suivi de réalisation des tâches et d'utilisation des ressources

Les résultats de cette étude ont été publiés dans Addictive Behaviors (Wiernik E, et al. Electronic cigarette use is associated with depressive symptoms among smokers and former smokers: Cross-sectional and longitudinal findings from the Constances cohort. Addict Behav. 2019 Mar;90:85-91) et présentés lors de la 5ème journée scientifique des cohortes Constances et Gazel (Paris, France). Ces résultats feront également l'objet d'une communication orale au 14e Congrès national de la Société Française de Tabacologie en novembre 2020 (Paris, France).

Tâche	**Avancement**
Extraction des données	Réalisée
Analyses statistiques	Réalisée
Rédaction d'article scientifique	Réalisée
Publication	Réalisée
Participation à des congrès	Réalisée

III. Valorisation

A. Livrables externes réalisés (15 à 50 lignes maximum)

Pour les articles et communications écrites, préciser s'il s'agit d'articles dans des revues à comité de lecture / d'ouvrages ou chapitres d'ouvrage / d'articles dans d'autres revues / de communications dans des colloques ou des congrès / de dépôt de brevet… Référencer selon les normes habituelles. Indiquer également les publications prévues. Mentionner si ces livrables peuvent ou non faire l'objet de communications externes par l'IReSP.
Indiquer, le cas échéant, les thèses démarrées, en cours et/ou soutenues en relation directe avec le projet :
Préciser le titre, date de soutenance (prévue ou réelle), soutien financier, devenir des étudiants pour les thèses soutenues

A. Liste des livrables externes réalisés

Un premier article mentionnant le soutien de l'IReSP (LEMOGNE IReSP-17-PREV-10) a été publié dans une revue internationale avec comité de lecture :

Wiernik E, Airagnes G, Lequy E, Gomajee R, Melchior M, Le Faou AL, Limosin F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C. **Electronic cigarette use is associated with depressive symptoms among smokers and former smokers: Cross-sectional and longitudinal findings from the Constances cohort. Addict Behav. 2019, 2019 Mar;90:85-91.**

Un deuxième article mentionnant le soutien de l'IReSP (LEMOGNE IReSP-17-PREV-10) a été publiée dans une revue internationale avec comité de lecture :

Matta J, Hoertel N, Airagnes G, Wiernik E, Limosin F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C. **Does substance use explain social differences in terms of depression? Findings from the Constances cohort. Compr Psychiatry. 2020 Oct;102:152203.**

Des résultats préliminaires issus des deux études ont également fait l'objet d'une communication orale à l'occasion du 17 congrès de l'European Society for Biomedical Research on Alcoholism (Lille, France).

Un troisième article mentionnant le soutien de l'IReSP (LEMOGNE IReSP-17-PREV-10) est en préparation :

Wiernik E, Hoertel N, Airagnes G, Matta J, Limosin F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C. **Association between specific depressive symptoms and use of substances.**

B. Liste des séminaires ou colloques en rapport avec le projet financé que vous avez organisé durant la période du projet

Néant.

C. Liste des éventuelles missions à l'étranger effectuées dans le cadre du projet

Néant.

D. Liste des communications au grand public

Néant.

Glossaire

Livrable : tout composant matérialisant le résultat de la prestation de réalisation. Toute production émise par le titulaire au cours du projet : document, courrier revêtant un caractère officiel, module de code logiciel, dossiers de tests, application intégrée, objet, dispositif…
Livrable interne : réalisé au sein du programme et non communiqué à l'extérieur du programme.
Livrable externe : élément diffusé ou livré hors de la communauté du projet de recherche.
Faits marquants : élément non nécessairement quantifiable mais significatif pour le projet.