

Université de Montréal

**Association entre consommation de drogues illicites et symptomatologie
dépressive à l'adolescence**
**Une étude longitudinale auprès de jeunes Québécois fréquentant l'école secondaire en
milieu défavorisé**

par

Frédéric Nault-Brière

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des arts et des sciences
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option psychologie générale

Juin 2011

© Frédéric Nault-Brière, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Association entre consommation de drogues illicites et symptomatologie dépressive à l'adolescence : une étude longitudinale auprès de jeunes Québécois fréquentant l'école secondaire en milieu défavorisé

Présentée par :
Frédéric Nault-Brière

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Frank Vitaro, président-rapporteur

Jean-Sébastien Fallu, directeur de recherche

Jennifer O'Loughlin, membre du jury

Sylvia Kairouz, examinatrice externe

Daniel Pérusse, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

L'usage de drogues illicites et la symptomatologie dépressive sont associés, mais la nature de cette association demeure mal comprise. Une clarification des mécanismes en jeu est nécessaire afin de pouvoir intervenir sur la cooccurrence des deux phénomènes, dont les conséquences individuelles et sociales sont lourdes. Ces efforts de clarification débutent à l'adolescence, moment où sont typiquement initiés la consommation de substances et les problèmes affectifs.

L'objectif de cette thèse est de contribuer à clarifier la nature des associations entre l'usage de certaines des drogues illicites les plus fréquemment consommées et les symptômes dépressifs chez les adolescents. Les données utilisées proviennent d'une cohorte de l'échantillon longitudinal de la Stratégie d'Intervention Agir Autrement (SIAA) comprenant plus de 3000 jeunes fréquentant des écoles en milieu défavorisé du Québec, qui ont été suivis pendant leur secondaire (2003-2007).

Le premier article empirique de la thèse porte sur la relation entre l'usage de cannabis et la symptomatologie dépressive. Cette étude a examiné l'existence d'associations prospectives bidirectionnelles entre les deux phénomènes du début (13-14 ans) à la fin du secondaire (16-17 ans). Les analyses ont considéré des liens directs, mais également des liens indirects via deux facteurs reflétant des appartenances sociales normatives et non normatives : l'attachement à l'école et l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs de drogues. Les résultats indiquent que les symptômes dépressifs et l'usage de cannabis peuvent représenter des facteurs de risque mutuels et suggèrent qu'un mécanisme indirect impliquant une érosion des attaches normatives pourrait jouer un rôle dans des cascades développementales reliant les deux manifestations.

Le deuxième article empirique visait à déterminer si l'usage de deux drogues de synthèse, le MDMA (ecstasy) et les méth/amphétamines (speed), à 15-16 ans était associé au développement de symptômes dépressifs élevés un an plus tard, en prenant en considération des facteurs confondants potentiels. Tel qu'attendu, les résultats montrent une prédiction de la symptomatologie dépressive par l'usage de MDMA et de méth/amphétamines, particulièrement lorsque cet usage est concomitant. Ces résultats

représentent une des premières évidences d'un risque posé par l'usage de drogues de synthèse par rapport au développement de symptômes affectifs chez les jeunes.

Mots-clés : adolescence, dépression, cannabis, marijuana, MDMA, méthamphétamines, amphétamines, longitudinal, pairs déviants, attachement à l'école

ABSTRACT

Illicit drug use and depressive symptoms are associated, but the nature of this association remains poorly understood. Clarifying the underlying mechanism(s) is necessary in order to design interventions which can potentially reduce the co-occurrence of the two phenomena, which accounts for sizeable individual and social costs. Clarification efforts should start in adolescence, when drug use and affective problems are typically initiated.

The aim of this thesis is to help clarify the nature of the association between some of the most frequently used illicit drugs and depressive symptomatology in adolescents. This work was carried out using a cohort from the *New Approaches, New Solutions* (NANS) longitudinal dataset, which comprises more than 3000 students attending school in disadvantaged areas of Quebec (Canada) who were followed throughout high school (2003-2007).

The first article of the thesis focuses on the association between cannabis use and depressive symptoms. This study examined prospective associations in both directions between the two phenomena from the beginning (grade 8) to the end (grade 11) of high school. Direct links were analysed, as well as indirect links involving two factors reflecting normative and non normative social connectedness: school bonding and affiliation with deviant and substance-using peers. Results indicate that depressive symptoms and cannabis use can be mutual risk factors and that a social mechanism involving an erosion of normative social connectedness may play a mediating role in bidirectional developmental cascades linking the two manifestations.

The second article tested whether the use of two synthetic drugs, MDMA (*ecstasy*) and meth/amphetamines (*speed*), in grade 10 was associated with the development of elevated depressive symptoms the following year, independently from potential confounders. As hypothesized, the use of MDMA and meth/amphetamine was independently predictive of subsequent depressive symptoms. Concurrent use of the two substances was more predictive than singular use. Given the paucity of well-controlled longitudinal studies on the subject, these results provide some of the first compelling

evidence that synthetic drug use may pose a risk for the development of affective symptoms in youth.

Keywords : adolescence, depression, cannabis, marijuana, MDMA, methamphetamine, amphetamine, longitudinal, deviant peer affiliation, school bonding.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| Résumé..... | iii |
| Abstract..... | v |
| Table des matières..... | vii |
| Liste des tableaux..... | xi |
| Liste des figures..... | xii |
| Liste des annexes..... | xiii |
| Remerciements..... | xiv |
| | |
| CHAPITRE I : INTRODUCTION..... | 1 |
| Positionnement de la problématique..... | 2 |
| Présentation des chapitres de la thèse..... | 3 |
| Introduction des principaux concepts à l'étude..... | 4 |
| Symptomatologie dépressive..... | 4 |
| Définition..... | 4 |
| Prévalence..... | 5 |
| Conséquences..... | 6 |
| Facteurs de risque..... | 7 |
| Différence entre les sexes..... | 9 |
| Usage de drogues illicites..... | 9 |
| Cannabis..... | 11 |
| Nature..... | 11 |
| Prévalence..... | 11 |
| Conséquences..... | 12 |
| Facteurs de risque..... | 13 |
| Différences entre les sexes..... | 15 |
| Drogues de synthèse : MDMA et méth/amphétamines..... | 166 |
| Nature..... | 16 |
| Prévalence..... | 16 |
| Conséquences..... | 17 |
| Facteurs de risque..... | 18 |
| Différences entre les sexes..... | 18 |
| | |
| ARTICLE 1 : Association entre symptômes dépressifs et usage de drogues illicites chez les adolescents : que savons-nous ? | 20 |
| Résumé..... | 21 |
| Stratégie de recherche documentaire..... | 25 |
| Partie 1 : Recension des modèles conceptuels..... | 26 |
| Modèle A : L'usage de drogues illicites influence le développement des symptômes dépressifs..... | 26 |
| Modèle B : Les symptômes dépressifs influencent le développement de l'usage de drogues illicites..... | 27 |
| Modèle C : Les symptômes dépressifs et l'usage de drogues sont influencés par un ou plusieurs facteurs de risque communs..... | 29 |
| Conclusion..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| Partie 2 : Recension de l'évidence empirique | 31 |
| Usage de cannabis et symptômes dépressifs | 31 |
| Influence potentielle de l'usage de cannabis sur les symptômes dépressifs ... | 31 |
| Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de cannabis | 34 |
| Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de cannabis | 36 |
| Drogues de synthèse: MDMA et méth/amphétamines..... | 37 |
| Influence potentielle de l'usage de MDMA sur les symptômes dépressifs ... | 38 |
| Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de MDMA | 39 |
| Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de MDMA | 40 |
| Influence potentielle de l'usage de méth/amphétamines sur les symptômes dépressifs | 40 |
| Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de méth/amphétamines | 41 |
| Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de méth/amphétamines | 42 |
| Partie 3 : Discussion..... | 43 |
| Principales conclusions | 43 |
| Usage de cannabis et symptômes dépressifs | 43 |
| Drogues de synthèse et symptômes dépressifs | 44 |
| Considérations méthodologiques communes..... | 45 |
| 1) Mesures..... | 45 |
| 2) Taille et représentativité des échantillons..... | 46 |
| 3) Contrôle pour des hypothèses rivales dans l'établissement des liens prospectifs | 46 |
| 4) Effets d'intoxication | 47 |
| Considérations écologiques..... | 48 |
| Pistes pour la recherche future | 49 |
| Conclusion | 51 |
| Références..... | 52 |
| Annexe | 65 |
| | |
| Présentation des études empiriques de la thèse..... | 66 |
| Survol de la méthodologie | 67 |
| Échantillon | 67 |
| Approche analytique | 70 |
| | |
| CHAPITRE II : ÉTUDES EMPIRIQUES | 72 |
| | |
| ARTICLE 2 : Bidirectional prospective associations between cannabis use and depressive symptoms in adolescents: an examination of direct and indirect mechanisms | 73 |
| Abstract | 74 |
| Methods..... | 81 |
| Participants..... | 81 |
| Measures | 81 |
| Depressive Symptoms..... | 81 |

| | |
|--|------------|
| Cannabis Use..... | 81 |
| School Bonding..... | 82 |
| Affiliation with Deviant and Substance-using Peers | 82 |
| Background Individual and Contextual Confounders..... | 82 |
| Use of Other Substances | 83 |
| Data Analysis | 83 |
| Attrition and Treatment of Missing Data | 84 |
| Results..... | 86 |
| Descriptives: Cannabis Use and Depressive Symptoms by Gender | 86 |
| Prediction of Depressive Symptoms by Prior Cannabis Use..... | 86 |
| Prediction of Cannabis Use by Prior Depressive Symptoms | 88 |
| Discussion..... | 89 |
| References..... | 93 |
| Tables..... | 99 |
| Figures..... | 102 |
| Appendices..... | 103 |
| | |
| ARTICLE 3 : Prospective associations between meth/amphetamine and MDMA use and depressive symptoms in high school students..... | 105 |
| Abstract | 106 |
| Methods..... | 111 |
| Participants..... | 111 |
| Measures | 111 |
| MDMA and Meth/amphetamine Use..... | 111 |
| Elevated Depressive Symptoms..... | 112 |
| Potential Confounders..... | 112 |
| Data Analytic Procedure | 113 |
| Results..... | 116 |
| Descriptives..... | 116 |
| Prediction of Depressive Symptoms by MDMA Use and Meth/amphetamine Use | 116 |
| Discussion..... | 118 |
| References..... | 121 |
| Tables..... | 126 |
| Appendices..... | 128 |
| | |
| CHAPITRE III: DISCUSSION | 131 |
| Résumé et interprétation des principaux résultats..... | 132 |
| Étude 1 : Liens prospectifs bidirectionnels entre l’usage de cannabis et la symptomatologie dépressive..... | 132 |
| Étude 2 : Associations prospectives entre l’usage de MDMA et de méth/amphétamines et la symptomatologie dépressive..... | 137 |
| Signification à long terme des effets observés..... | 139 |
| Prédiction de la symptomatologie dépressive par l’usage de drogues illicites : hypothèses concernant le lien entre les deux études de la thèse | 139 |
| Enjeux méthodologiques..... | 144 |
| Échantillon | 144 |

| | |
|--|-----|
| Mesures | 145 |
| Plan de recherche | 147 |
| Contrôle des hypothèses rivales dans l'établissement des liens prospectifs | 148 |
| Implications pour la santé publique | 152 |
| Pistes pour la recherche future | 155 |
| Références | 157 |
| Annexe : accords des coauteurs | 178 |

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II

Article 2

Table 1. Mean Depressive Symptoms and Rates of Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grades 8 and 11.....99

Table 2. Association Between Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grade 8 and Depressive Symptoms in Grade 11.....100

Table 3. Association Between Depressive Symptoms in Grade 8 and Subsequent Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grade 11.....101

Article 3

Table 1. Prevalence of MDMA and Meth/amphetamine Exposure in Grade 10 and Elevated Depressive Symptoms in Grade 11.....126

Table 2. Association Between Meth/amphetamine and MDMA use in Grade 10 and Elevated Depressive Symptoms in Grade 11.....127

Chapitre III

Tableau 1. Résumé des principales forces et limites des études empiriques de la thèse.....151

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure 1. Sélection de l'échantillon pour les articles de la thèse.....70

Chapitre II

Article 2

Figure 1. Bidirectional Associations between Depressive Symptoms and Cannabis use from Grade 8 to Grade 11 Decomposed into Direct Paths and Indirect Paths Involving Affiliation with Deviant and Substance-Using Peers and School Bonding in Grade 10.....102

Chapitre III

Figure 1. Illustration des principales hypothèses concernant la relation entre les résultats des deux études empiriques de la présente thèse.....143

LISTE DES ANNEXES

Chapitre I

Article 1

| | |
|--|----|
| Annexe A. Stratégie de recherche documentaire..... | 65 |
|--|----|

Chapitre II

Article 2

| | |
|--|-----|
| Appendix A. Univariate Associations between Controls in Grades 7-8 and Cannabis use, Frequent Cannabis use, and Depressive Symptoms in Grade 11..... | 103 |
|--|-----|

| | |
|--|-----|
| Appendix B. Univariate Associations between Study Variables and Dropout Status in Grade 11..... | 104 |
|--|-----|

Article 3

| | |
|---|-----|
| Appendix A. Univariate Associations between Control Variables and MDMA use, METH use, and Depressive Symptoms..... | 128 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| Appendix B. Univariate Associations between Study Variables and Dropout Status in Grade 11..... | 130 |
|--|-----|

Chapitre III

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Annexe. Accord des coauteurs..... | 178 |
|-----------------------------------|-----|

REMERCIEMENTS

Vous ne me connaissez pas très protocolaire, ni très démonstratif. Je donne rarement dans l'effusion. Je vais en profiter ici pour déroger de moi-même... Ces remerciements ne portent pas tant sur cette thèse que sur l'ensemble de mon cheminement au cours des cinq dernières années duquel ce document ne représente en réalité que la petite pointe.

Kim : Tu es tout. Je ne saurais pas comment le dire autrement. Les mots sont trop insatisfaisants, comme tu les sais autant que moi. Je n'aurais jamais terminé (ni même probablement commencé) sans toi.

Mes parents, Madeleine, Normand : Je vous dois le goût d'apprendre et les valeurs qui sont à la base de tous mes choix de vie. Si j'ai du bon en moi, ça vient de vous.

Jean-Sébastien : Merci d'avoir toujours eu confiance en mes moyens. Tu auras subi les contrecoups de mon (avouons-le, franchement médiocre) projet de thèse et régulièrement la lourdeur de mon pessimisme et de mes insatisfactions sans pour autant m'en tenir rigueur. J'ai eu droit, j'en suis conscient, à une disponibilité privilégiée de ta part, même au cours de ces dernières années qui auront été plus difficiles pour toi.

Christian : Tu as eu le pénible rôle d'être le premier à critiquer mes travaux... merci de m'avoir aidé à accepter mon imperfection et de rester une des seules personnes avec qui je me sens libre de parler de mon ambivalence chronique par rapport au travail que nous faisons.

Linda : Merci de m'avoir tendu la main, sans aucun intérêt a priori, et de m'avoir donné les premières bribes d'une éthique de travail en tant que chercheur.

Michel : Merci de m'avoir donné l'opportunité d'utiliser les données de la SIAA et pour quelques '*reality checks*' déterminants qui m'auront permis de ne pas m'engouffrer dans (encore) d'autres mois de fausse route.

Ariane, Val, Jo : Votre sympathique soutien aura toujours été bienvenu lors de mes rares passages au PMV. Merci Ariane « académie française / APA » Descheneaux, en particulier, pour le coup de main pour la révision au final.

Alex, Oli, Didier, Isabelle, Anna : Vous avez régulièrement partagé mes fins de journée ces dernières années. Merci d'avoir fourni un exutoire, souvent sans vous en rendre compte, à mes humeurs destructrices ventilées par des remarques exagérément cyniques, fuyantes ou désaffectées. Isa (Mme Van Frrrr fr), un merci tout particulier pour le « ponçage » final.

Sur une note plus formelle : Merci au FQRSC, à la FESP et au département de psychologie pour le soutien financier, ainsi qu'à l'équipe du GRÈS responsable de la collecte et de la gestion des données SIAA, tout particulièrement Marianne Dubé et Martine Lacroix, pour le soutien concret. Merci aussi à Dominic Desaulniers pour l'aide enthousiaste et toujours précise.

Sur une note moins formelle : J'aimerais aussi remercier le Placard, l'Enchanteur et le Caffè Della Via pour les seconds souffles de mes impossibles journées, Chez Roger et le Sparrow pour le nettoyage de mes semaines et Talking Heads pour m'avoir permis de traverser les derniers mois sans stimulants...

CHAPITRE I : INTRODUCTION

POSITIONNEMENT DE LA PROBLÉMATIQUE

L'usage de drogues illicites et la symptomatologie dépressive sont deux phénomènes prévalents, typiquement initiés à l'adolescence et responsables de coûts sociaux considérables en termes d'échec éducatif et occupationnel, de mauvaise qualité de vie et de mortalité (Macleod et al., 2004; Rao, Hammen, & Poland, 2009). Une source de préoccupation dans les communautés scientifiques et cliniques est que ces problèmes sont fréquemment retrouvés de manière concomitante, ce qui est souvent synonyme d'un pronostic plus lourd (Cornelius & Clark, 2008). Afin d'intervenir efficacement vis-à-vis de cette cooccurrence et de ses conséquences, il importe de comprendre la *nature* des mécanismes à l'origine de l'association entre la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites et ce, pour différentes substances. Le cannabis et deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*) sont parmi les substances illicites les plus couramment consommées par les adolescents au Québec et aux États-Unis (Dubé et al., 2009; Johnston, O'Malley, Bachman, & Schulenberg, 2011). Certaines questions demeurent en suspens à savoir si l'usage de ces drogues peut influencer ou être influencé par la symptomatologie dépressive (et si oui, comment?) ou si l'association entre les deux phénomènes peut être mieux expliquée par des vulnérabilités communes. Les études longitudinales à large échelle représentent une stratégie de choix pour étudier ce type de questions (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003). L'objectif de cette thèse est de contribuer à clarifier la nature des associations entre la symptomatologie dépressive et l'usage de cannabis et de drogues de synthèse à l'adolescence à partir d'un échantillon de jeunes québécois suivis pendant la période du secondaire.

PRÉSENTATION DES CHAPITRES DE LA THÈSE

Cette thèse a été rédigée par articles et contient trois chapitres principaux : l'introduction, les études empiriques et la discussion générale. L'introduction fournit un survol des principaux facteurs à l'étude dans la thèse, soit la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites, plus précisément de cannabis et de deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*). Ces phénomènes sont d'abord présentés individuellement. La nature de leur association est ensuite explorée dans une recension de la littérature théorique et empirique, qui constitue le premier article de la thèse. Cet article, qui sera adressé à une revue francophone et n'est pas encore soumis pour publication, fait office de contexte théorique. L'introduction se conclut par une présentation des objectifs et de la méthodologie générale des études empiriques réalisées dans la thèse.

Le deuxième chapitre contient deux études empiriques, présentées sous forme d'article scientifique. Le premier article porte sur le lien entre l'usage de cannabis et la symptomatologie dépressive chez les adolescents. Cet article a été rédigé en anglais et n'a pas encore été soumis pour publication. Son format assez court a été choisi dans l'optique d'une éventuelle soumission dans une revue en psychiatrie générale (ex : *Canadian Journal of Psychiatry*) ou spécialisée dans la thématique des problèmes de consommation (ex : *Drug and Alcohol Dependence*). Le deuxième article examine le lien entre l'usage de drogues de synthèse et la symptomatologie dépressive. Cet article a été rédigé en anglais et est actuellement en cours de révision par la revue *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. Une version initiale de l'article, incluant moins d'apports de la part des coauteurs que la version présentement en révision, est incluse dans cette thèse.

Enfin, la discussion générale comprend un retour sur les principaux faits saillants des deux études empiriques réalisées, une évaluation de leurs principales forces et faiblesses méthodologiques, ainsi que des pistes pour l'intervention et la recherche future. Conformément aux règlements de la FESP, l'auteur de la présente thèse a apporté « une contribution essentielle, majeure et déterminante » à chacun des trois articles présentés dans cet ouvrage. Les analyses ont été réalisées sur un échantillon de données secondaires. L'auteur de cette thèse n'a pas été impliqué dans la planification du devis longitudinal, ni dans la collecte des données, mais a complètement élaboré les questions de recherche, le devis et les analyses des deux études empiriques de cet ouvrage.

INTRODUCTION DES PRINCIPAUX CONCEPTS À L'ÉTUDE

Symptomatologie dépressive

Définition

La symptomatologie dépressive est un phénomène complexe, défini de multiples façons (Compas, Ey, & Grant, 1993; Stefanis & Stefanis, 1999). La plupart des définitions décrivent un ensemble de symptômes centrés autour de deux manifestations principales : une humeur déprimée et une perte d'intérêt et de plaisir généralisée, appelée anhédonie (Kaplan & Sadock, 1998). D'autres symptômes habituellement compris dans les définitions incluent des problèmes comportementaux/physiques (changement d'appétit et de sommeil, fatigue et perte d'énergie, agitation ou ralentissement psychomoteur) et cognitifs (faible estime de soi, sentiment de culpabilité, idéation suicidaire, faible capacité de concentration) (Rao & Chen, 2009). Certaines caractéristiques semblent distinguer les manifestations dépressives à l'adolescence de celles de l'âge adulte, dont la présence plus fréquente de symptômes d'irritabilité et de problèmes comorbides (Biederman & Spencer, 1999; Gotlief & Hammen, 1996). Malgré tout, la symptomatologie dépressive est actuellement conceptualisée de manière essentiellement similaire à toutes les phases du développement (Lewinsohn, Pettit, Joiner, & Seeley, 2003; Rao & Chen, 2009).

L'approche psychiatrique utilisée dans les deux principales classifications des troubles mentaux, le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-Revised* de l'association psychiatrique américaine (DSM-IV-R) (American Psychiatric Association (APA), 2000) et la *Classification Internationale des Maladies, 10e Révision* de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIM-10) (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1992), définit les problèmes dépressifs à partir de diagnostics catégoriels, posés lorsque des symptômes atteignent un nombre et une intensité jugés cliniquement significatifs. Le trouble dépressif majeur (souvent simplement appelé dépression) dénote une forme intense et aiguë de symptomatologie dépressive, caractérisée par la présence de plusieurs symptômes pendant au moins deux semaines entraînant une altération du fonctionnement de la personne. Deux diagnostics moins sévères sont le trouble dysthymique, une forme plus chronique, mais moins intense de symptomatologie dépressive, caractérisée par une humeur déprimée ou irritable constante pendant au moins deux ans accompagnée de

certaines autres symptômes, et le trouble dépressif mineur, qui réfère à un épisode dépressif aigu qui comprend certains mais pas tous les symptômes requis pour un diagnostic de dépression majeure. En complémentarité avec la conceptualisation catégorielle préconisée par l'approche psychiatrique, des travaux théoriques et empiriques justifient l'importance de prendre en considération des symptômes dépressifs sous-syndromiques (i.e. des symptômes qui ne rencontrent pas un diagnostic de trouble dépressif) dans la mesure où ces symptômes peuvent représenter une forme prodromique d'un trouble dépressif en devenir et où la symptomatologie dépressive pourrait en fait représenter un phénomène dimensionnel, mieux représenté par des degrés divers sur un spectre que par l'absence ou la présence d'un trouble défini plus ou moins arbitrairement (Flett, Vredenburg, & Krames, 1997; Zahn-Waxler, Klimes-Dougan, & Slattery, 2000).

Prévalence

La prévalence à vie d'un diagnostic de dépression chez les adolescents est évaluée à environ 10%, variant entre 6,8% et 24% selon les études (Essau & Chang, 2009; Essau, Conradt, & Petermann, 2000b; Lewinsohn, Hops, Roberts, Seeley, & Andrews, 1993; Reinherz, Giaconia, Hauf, Wasserman, & Silverman, 1999). À un point donné, entre 0,7% et 9,8% des adolescents présentent une dépression majeure (Fergusson, Horwood, & Lynskey, 1993; Kessler, Avenevoli, & Ries Merikangas, 2001). La symptomatologie dépressive tend à être initiée à l'adolescence. Peu important à l'enfance, le taux de dépression commence à augmenter de manière linéaire au début de l'adolescence pour atteindre 15% à 20% vers la fin de l'adolescence, ce qui correspond aux taux observés à l'âge adulte (Essau & Chang, 2009; Kessler et al., 2005; Seeley & Lewinsohn, 2009). Le problème de la symptomatologie dépressive à l'adolescence prend davantage d'ampleur si l'on considère des troubles moins sévères et des symptômes sous-syndromiques. La prévalence à vie de la dépression mineure chez les adolescents a été évaluée à 11% (Kessler & Walters, 1998) et celle du trouble dysthymique est évaluée entre 1% et 8%. Jusqu'à 40% des adolescents rapportent la présence de symptômes dépressifs pouvant être considérés élevés à partir de questionnaires (Roberts, Lewinsohn, & Seeley, 1991).

Conséquences

La symptomatologie dépressive représente une des causes majeures de morbidité et de mortalité (Rao & Chen, 2009). À l'échelle mondiale, la dépression représente actuellement la quatrième principale source de contribution, et la deuxième parmi les 15 à 44 ans, à l'impact global des maladies (« *global burden of disease* ») évalué par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Lopez, Mathers, Ezzati, Jamison, & Murray, 2006; Murray & Lopez, 1996). L'OMS projette que la dépression pourrait atteindre le deuxième rang de ce sombre palmarès tout âge confondu à partir de 2020 (World Health Organisation, 2011). Les épisodes dépressifs chez les adolescents sont problématiques à plusieurs égards. La symptomatologie dépressive est associée à une série d'altérations du fonctionnement, incluant des perturbations des relations interpersonnelles, la faible réussite académique et professionnelle, le chômage et les grossesses précoces (Bardone et al., 1998; Cicchetti & Toth, 1998; Glied & Pine, 2002; Kessler, Foster, Saunders, & Stang, 1995; Schneider, Philipp, & Muller, 2001). L'association robuste entre cette symptomatologie et les manifestations suicidaires représente une préoccupation de premier ordre (Hatcher-Kay & King, 2003; Kovacs, Goldston, & Gatsonis, 1993; Reinherz et al., 1995). La dépression à l'adolescence est également associée à plusieurs autres troubles psychiatriques (Angold, Costello, & Erkanli, 1999; Essau, 2008). Les jeunes ayant un trouble dépressif sont jusqu'à vingt fois plus à risque d'avoir un trouble comorbide (Angold & Costello, 1993). La dépression est un phénomène récurrent et chronique (Avenevoli & Steinberg, 2001; Dunn & Goodyer, 2006; Lewinsohn, Clarke, Seeley, & Rohde, 1994; Rao et al., 1995) et les adolescents souffrant de dépression tendent à faire des rechutes au cours de leur vie adulte (Fombonne, Wostear, Cooper, Harrington, & Rutter, 2001; Pettit, Lewinsohn, & Joiner, 2006). Enfin, les symptômes sous-syndromiques sont associés à un niveau de détresse et des difficultés de fonctionnement psychosocial souvent comparables à ceux associés à la dépression clinique et représentent un facteur de risque robuste de la dépression majeure à l'âge adulte (Gotlib, Lewinsohn, & Seeley, 1995; Keenan et al., 2008; Pine, Cohen, Cohen, & Brook, 1999; Sihvola et al., 2007). En raison de leur grande prévalence en nombre absolu, ces symptômes sont responsables d'autant, sinon de davantage de problèmes au niveau sociétal que les troubles dépressifs diagnostiqués (Judd, Schettler, & Akiskal, 2002).

Facteurs de risque

De multiples facteurs de risque ont été associés à la symptomatologie dépressive chez les adolescents. Des études de jumeaux suggèrent une forte composante génétique, pouvant expliquer entre 24% et 58% des manifestations dépressives (Uhl & Grow, 2004), tout comme une contribution environnementale importante (Kendler, Heath, Martin, & Eaves, 1986; Sullivan, Neale, & Kendler, 2000). Des études plus récentes montrent des interactions complexes entre des vulnérabilités génétiques précises, comme un polymorphisme du gène 5-HTT, et certains facteurs environnementaux, comme le conflit familial (Caspi et al., 2003; Rice, Harold, Shelton, & Thapar, 2006). L'étude de Rice et collègues (2006) montre que les effets du conflit familial sur la symptomatologie dépressive sont plus importants chez les enfants et les adolescents ayant une prédisposition génétique pour la dépression. Diverses anomalies biologiques ont été rapportées chez les jeunes dépressifs, dont une activation réduite du cortex frontal gauche, un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) et des irrégularités structurelles au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex frontal, une série de caractéristiques pouvant être impliquée dans le développement d'une réponse anormale aux stimuli affectifs et aux stressseurs (Rao & Chen, 2009).

En termes de caractéristiques individuelles stables, les symptômes dépressifs sont associés à des niveaux élevés d'affectivité négative, un trait prédisposant à la détresse émotionnelle et une réactivité excessive (notamment physiologique) aux stimuli négatifs, ainsi qu'à des niveaux peu élevés d'affectivité positive, un trait sous-tendant l'expérience d'émotions positives, la sociabilité et la sensibilité à la récompense (Chorpita, 2002; Clark & Watson, 1991). Par ailleurs, les individus qui développent des symptômes dépressifs étaient souvent à la petite enfance des jeunes inhibés et facilement dérangés, des caractéristiques rattachées à un trait d'inhibition comportementale (Caspi, Moffitt, Newman, & Silva, 1996). À un niveau cognitif, il a été montré que les jeunes dépressifs tendent à avoir des pensées négatives par rapport à eux-mêmes et au monde (faible estime de soi, pensées automatiques négatives, distorsions du schéma de soi, ruminations, etc.) et à faire des attributions internes et stables par rapport aux événements négatifs (Hankin et al., 2009; Lakdawalla, Hankin, & Mermelstein, 2007). Ces cognitions sont particulièrement

prédictives de symptômes affectifs en interaction avec l'occurrence de stressseurs et d'évènements négatifs (Petersen et al., 1993).

Tel que mentionné précédemment, la comorbidité entre les troubles dépressifs et d'autres troubles psychiatriques est élevée (Essau, 2008). Dans plusieurs cas, la recherche suggère que d'autres problèmes, comme les problèmes externalisés (ex : trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation), les troubles anxieux et les troubles de consommation de substances, peuvent précéder le développement de la symptomatologie dépressive et pourraient représenter des facteurs de risque par rapport à cette symptomatologie (Cerdeira, Sagdeo, & Galea, 2008).

Au niveau relationnel, le milieu familial des jeunes déprimés est typiquement caractérisé par des problèmes d'attachement, de communication, de cohésion et de soutien, ainsi que par des niveaux élevés de conflit (Sheeber, Hops, & Davis, 2001). À l'inverse, de bonnes pratiques parentales sont des facteurs bénéfiques qui diminuent le risque dépressif (Sheeber et al., 2001). Autour de leurs pairs, les jeunes dépressifs rencontrent souvent des problèmes de rejet, de faible popularité et des relations de piètre qualité (Brendgen, Wanner, Morin, & Vitaro, 2005; Nolan, Flynn, & Garber, 2003). Les théories interpersonnelles de la dépression soutiennent que les jeunes dépressifs tendent à susciter des réactions aversives de la part de leur entourage, ce qui pourrait faire en sorte qu'ils contribuent à générer des difficultés interpersonnelles qui soutiennent leurs symptômes dépressifs (Joiner & Coyne, 1999; Rudolph et al., 2000). Au niveau scolaire, un faible engagement à l'école et des difficultés académiques ont été impliqués dans le développement de la symptomatologie dépressive (Li & Lerner, 2011). Enfin, l'exposition au stress chronique, souvent associée à des conditions de désavantage socioéconomique, au dysfonctionnement familial et/ou à l'adversité vécue en jeune âge, est reconnu comme l'un des facteurs de risque les plus robustes de la symptomatologie dépressive (Garber, 2006; Grant, Compas, Thurm, McMahon, & Gipson, 2004; Hammen, 2005). Les effets de cette exposition pourraient être médiatisés en grande partie par une altération du développement normal de la réponse neuroendocrine au stress (Rao & Chen, 2009).

Différence entre les sexes

Alors qu'il existe peu de différences à l'enfance, des écarts significatifs entre les sexes émergent dans la prévalence de la dépression à l'adolescence (Nolen-Hoeksema & Girgus, 1994). Le taux de dépression devient de deux à trois fois plus élevé chez les filles que chez les garçons à l'adolescence (Essau, Conradt, & Petermann, 2000a; Hankin et al., 1998), un ratio qui continue de s'observer à l'âge adulte (Weissman et al., 1996). Différentes hypothèses ont été proposées afin d'expliquer ce phénomène : les filles pourraient être plus à risque que les garçons en raison de différences de maturation biologique, d'une plus grande importance accordée à l'apparence physique et aux relations interpersonnelles, de tendances cognitives et psychologiques dépressogènes plus prononcées, de rôles socioculturels plus favorables à la dépression et d'une plus grande tendance à vivre des événements de vie stressants (Cyranowski, Frank, Young, & Shear, 2000; Hankin & Abramson, 2001; Nolen-Hoeksema, Larson, & Grayson, 1999; Piccinelli & Wilkinson, 2000).

Usage de drogues illicites : cannabis et drogues de synthèse (MDMA, méth/amphétamines)

L'usage de substances illicites est un phénomène répandu à l'adolescence. Au Québec, près d'un jeune sur trois (28 %) au secondaire a consommé de telles substances au cours d'une période de douze mois, avec une proportion atteignant 47% à la fin du secondaire (Dubé et al., 2009). Aux États-Unis, une proportion similaire des jeunes (47%) rapportent avoir consommé une substance illicite à vie en 12^e année, ce qui correspond à l'année suivant le secondaire 5 québécois (Johnston et al., 2011). Il ressort donc qu'environ un jeune sur deux en Amérique du Nord a consommé au moins une substance illicite au cours de sa vie au moment de quitter l'école secondaire.

Différentes mesures sont utilisées pour évaluer et décrire la consommation de drogues. L'usage comprend toutes les formes de consommation, de la consommation expérimentale à la consommation lourde. Bien que les définitions varient, la consommation expérimentale réfère ici aux épisodes peu fréquents de consommation visant à essayer, à explorer alors que la consommation lourde réfère à une consommation plus régulière et souvent problématique. Les mesures de fréquence d'usage procurent une estimation du

nombre d'épisodes de consommation à l'intérieur d'une période donnée (dernière semaine, dernier mois, dernière année, à vie, etc.). D'autres concepts parfois utilisés pour caractériser la consommation incluent la quantité typique (quantité moyenne d'une substance consommée dans un épisode), la présence et la fréquence d'épisodes de consommation excessive (*binge*) et le volume de consommation (quantité typique x fréquence de consommation dans une période donnée). Les mesures d'usage problématique jaugent la sévérité de la consommation et combinent typiquement l'intensité de consommation et divers problèmes physiques et psychosociaux pouvant y être associés. Les approches psychiatriques du DSM-IV-R et de la CIM-10 évaluent les troubles de consommation problématique à partir de deux diagnostics principaux, qui sont posés selon une approche catégorielle. L'abus de substances du DSM-IV (ou l'usage nocif pour la santé de la CIM-10) réfère à un mode de consommation inapproprié et répété entraînant des risques pour le bien-être d'un individu, alors que la dépendance aux substances réfère à un usage qui en vient à accaparer l'ensemble des sphères de la vie d'un individu et entraîne des conséquences négatives récurrentes, sans que la personne n'arrive à diminuer ou cesser cet usage (American Psychiatric Association (APA), 2000; Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1992). La dépendance peut ou non inclure deux symptômes de dépendance physique, la tolérance (besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir un même effet ou diminution des effets à dose consommée constante) et le sevrage à la suite d'une période d'abstinence, qui varie selon la substance et peut être évité ou atténué par une nouvelle prise de la substance.

L'usage de drogues illicites peut contribuer au développement de problèmes physiques et psychosociaux associés à une diminution de la qualité de vie des usagers et à une augmentation de la mortalité et des coûts pour la société, qui sont estimés à 200 milliards de dollars US annuellement (Chen & Lin, 2009; Eaton et al., 2008; Rehm, Taylor, & Room, 2006). Les problèmes liés à la consommation se concentrent en grande partie chez les usagers ayant un trouble d'abus ou de dépendance aux substances. Cependant, comme dans le cas de la dépression, les individus dont la consommation est fréquente, mais sous-syndromique (parfois appelés des orphelins diagnostiques) rencontrent eux aussi souvent des problèmes de fonctionnement significatifs de niveau similaire à ceux d'usagers qui se voient apposer un diagnostic (Eng, Schuckit, & Smith, 2003; Pollock & Martin, 1999). D'autre part, même si la majorité des usagers récréatifs de drogues illicites

rencontrent peu de problèmes en lien avec leur consommation (Stice, Kirz, & Borbely, 2002), leur usage peut néanmoins entraîner certaines conséquences négatives. À un niveau populationnel, les problèmes « ponctuels » rencontrés par des individus qui n'ont pas un mode régulier de consommation inadaptée, comme par exemple des cas isolés de conduite sous intoxication, représentent une proportion substantielle des coûts socioéconomiques liés à l'usage de drogues, ce qui est à l'origine de la notion de paradoxe de prévention (Stockwell et al., 2004). D'autre part, l'usage même non fréquent de drogues qui sont illicites peut placer les usagers dans un contexte de criminalité pouvant en soi être associé à des conséquences judiciaires (ex : arrestations), sociales (ex : contact avec le milieu criminel) et académiques (ex : suspension de l'école).

Les prochaines sections détaillent la nature, la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences de l'usage des trois drogues illicites qui sont étudiées dans cette thèse: le cannabis et deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*).

Cannabis

Nature

Le cannabis est une plante, dont les feuilles et d'autres extraits sont consommés par inhalation (Hall & Degenhardt, 2009). Son ingrédient actif principal est le Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), une molécule agissant sur les récepteurs cannabinoïdes endogènes CB1 et CB2 qui sont largement distribués dans le cerveau, notamment dans des zones impliquées dans la cognition, la récompense, la douleur et la coordination motrice (Hall & Degenhardt, 2009). Les effets du cannabis incluent un « *high* » léger (euphorie, relaxation), une altération des perceptions et une sociabilité accrue souvent accompagnée des rires contagieux (Hall & Degenhardt, 2009).

Prévalence

Le cannabis est la substance illicite la plus accessible et la plus consommée à l'échelle planétaire (Hall & Degenhardt, 2007). Selon un estimé récent de l'ONU, entre 129 et 191 millions de personnes consommeraient du cannabis à travers le monde. Les prévalences annuelles les plus élevées sont enregistrées en Amérique du Nord (6%) et en

Océanie (10-15%) (United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2010). L'usage de cannabis est typiquement initié à l'adolescence, la majorité (60%) des cas incidents advenant avant l'âge de 18 ans (Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2010). Au Québec, 27% des jeunes du secondaire rapportent avoir consommé du cannabis au cours de la dernière année (Dubé et al., 2009). La proportion des adolescents qui consomment du cannabis augmente graduellement pendant la période du secondaire, pour atteindre 47% en secondaire 5 (Dubé et al., 2009). Ces taux sont plus élevés que ceux observés aux États-Unis, où 32% des jeunes de 12e année rapportent avoir consommé du cannabis dans l'année (Johnston et al., 2011). Bien qu'élevée, la prévalence de l'usage de cannabis est à la baisse au Québec et en Amérique du Nord depuis dix ans (Dubé et al., 2009; Johnston et al., 2011). Les raisons de ce déclin sont méconnues, mais sont susceptibles d'être associées à la fois à des effets de cohortes et de période.

Conséquences

L'usage de cannabis à l'adolescence est associé à de multiples conséquences négatives (Hall & Degenhardt, 2009; Richardson, 2010). À court terme, les usagers sont à risque de problèmes ponctuels liés l'intoxication, incluant des symptômes psychologiques (ex : anxiété) et des comportements à risque (ex : conduite avec facultés affaiblies) (Hall & Degenhardt, 2009). Avec le temps, la consommation de cannabis semble augmenter le risque de développer des problèmes de santé chroniques, comme des problèmes respiratoires incluant des symptômes de bronchite chronique et un système immunitaire respiratoire affaibli (Tetrault et al., 2007). En dépit d'une controverse sur le sujet, il semble aussi que les consommateurs de cannabis puissent développer une dépendance à la substance, caractérisée par des symptômes de tolérance et/ou de sevrage (Hall & Degenhardt, 2009). Un usager sur dix pourrait rencontrer les critères diagnostiques d'une dépendance (Anthony, Warner, & Kessler, 1994).

L'usage de cannabis est notoirement lié à l'initiation subséquente de la consommation d'autres drogues illicites, possiblement plus dangereuses (Kandel, 2002; Morral, McCaffrey, & Paddock, 2002). Dans la quasi-totalité des cas, les jeunes usagers de drogues illicites autres que le cannabis consomment aussi et ont *d'abord* consommé du cannabis (Fergusson & Horwood, 2000; Kandel, Yamaguchi, & Chen, 1992). Cette

observation est bien documentée par la recherche portant sur la séquence des stades de consommation, communément nommée séquence *gateway*, montrant que l'usage de cannabis tend à être systématiquement initié après l'usage de substances licites (alcool, tabac), mais avant l'usage d'autres drogues illicites (Kandel, 1975; Kandel et al., 1992). Il existe un débat vigoureux à savoir si le cannabis peut jouer un rôle causal dans l'initiation de l'usage d'autres drogues (d'où l'hypothèse d'un effet dit *gateway*), par exemple en sensibilisant le cerveau à l'effet de ces drogues (i.e. en augmentant l'effet positif ressenti suite à la consommation d'autres substances possiblement par une altération du système limbique), ou si la séquence reflète plutôt d'autres facteurs comme un trait individuel déterminant la progression de l'usage de plusieurs drogues ou la plus grande accessibilité et le caractère plus normatif de certaines drogues par rapport à d'autres (Anthony, 2002; Kandel, 2002; Morral et al., 2002).

Enfin, l'usage de cannabis est prédictif d'une série de conséquences psychosociales négatives, incluant la faible réussite académique et le décrochage scolaire, des problèmes occupationnels, la criminalité et des problèmes psychologiques (Fergusson & Boden, 2008; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002; Lynskey & Hall, 2000; Patton et al., 2002). Il semble maintenant clairement établi que l'usage de cannabis peut augmenter le risque de symptômes psychotiques, particulièrement en jeune âge et en interaction avec des vulnérabilités individuelles (Moore et al., 2007). Certaines études suggèrent aussi que l'usage de cannabis pourrait être associé au développement de symptômes dépressifs (Degenhardt et al., 2003).

Facteurs de risque

L'usage et les troubles d'usage de cannabis tendent à se retrouver chez des jeunes dont les parents étaient eux-mêmes consommateurs ou des consommateurs problématiques avec un historique de trouble de consommation (Brook, Whiteman, Gordon, & Brook, 1985; Merikangas et al., 2009), ce qui pourrait refléter en partie une prédisposition génétique pouvant expliquer jusqu'à 40% à 60% de la variance liée à la présence ou l'absence de consommation (Verweij et al., 2010). Au niveau individuel, des traits de personnalité reflétant une combinaison d'approche élevée et d'évitement faible (ex : recherche de sensation) sont prospectivement associés à l'initiation de l'usage de cannabis (Creemers, Verhulst, & Huizink, 2009). Des traits de non conventionalité et de tendance à

la déviance ont également été identifiées comme des facteurs de risque (Brook, Kessler, & Cohen, 1999; Morojele & Brook, 2001).

Par ailleurs, la consommation de cannabis est fortement associée à des comportements externalisés et tend à être précédée par des manifestations de problèmes de comportements et d'attention à l'enfance (Coffey, Lynskey, Wolfe, & Patton, 2000; Fergusson, Lynskey, & Horwood, 1993; McGee, Williams, Poulton, & Moffitt, 2000). Cette association pourrait refléter une extension de traits de tempérament et de personnalité prédisposant à de multiples comportements problématiques, dont la consommation de drogues illicites. D'autres études, quoique moins nombreuses, suggèrent que la symptomatologie internalisée (dépression / anxiété) et des difficultés intrapersonnelles liées au contrôle des émotions pourraient également représenter un risque par rapport au développement de l'usage de cannabis (Brook, Whiteman, Gordon, & Cohen, 1989; Repetto, Zimmerman, & Caldwell, 2008; Wittchen et al., 2007). Conformément à la séquence *gateway*, l'usage préalable de drogues licites (alcool, tabac) est également un facteur de risque d'importance, virtuellement toujours présent lorsque l'usage de cannabis est initié (Hofler et al., 1999; van den Bree & Pickworth, 2005).

Certains déterminants sociodémographiques ont été plusieurs fois rattachés à l'usage de cannabis, incluant le faible statut socioéconomique et l'appartenance à une famille dont les parents sont séparés (Andrews, Hops, Ary, Tildesley, & Harris, 1993; Coffey et al., 2000; Hayatbakhsh et al., 2008; McGee et al., 2000; Pedersen, 1990). Au niveau relationnel, le manque de supervision parentale est l'un des facteurs de risque les plus puissants par rapport à l'initiation de l'usage de cannabis et l'usage de substances en général (Chen, Storr, & Anthony, 2005; Dishion, Nelson, & Bullock, 2004; Olsson et al., 2003), tout comme un environnement familial chaotique, caractérisé par un conflit élevé et des relations pauvres et peu investies (Bailey & Hubbard, 1990; McGee et al., 2000; Olsson et al., 2003). À l'inverse, les adolescents exposés à des pratiques parentales disciplinaires mais chaleureuse (i.e. un style démocratique) ont moins tendance que d'autres jeunes à expérimenter l'usage le cannabis et à développer un usage lourd (Montgomery, Fisk, & Craig, 2008).

Plusieurs études ont montré que la réussite académique et l'attachement à l'école sont des facteurs bénéfiques par rapport à l'usage de cannabis (Korhonen et al., 2008;

Newcomb, Maddahian, & Bentler, 1986; Sale, Sambrano, Springer, & Turner, 2003; Siqueira & Brook, 2003; van den Bree & Pickworth, 2005). Ces résultats vont dans le sens de plusieurs théories (ex : théorie du contrôle social (Hirschi, 1969), théorie du développement social (Catalano & Hawkins, 1996)) identifiant l'attachement à des valeurs et des institutions normatives ou conventionnelles, dont l'école représente l'exemple phare à l'adolescence, comme un mécanisme central de découragement par rapport aux comportements de consommation de drogues.

Sans équivoque, l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs représente l'un des facteurs de risque les plus probants de l'initiation et de l'intensité de l'usage de cannabis (Coffey et al., 2000; Kosterman, Hawkins, Guo, Catalano, & Abbott, 2000; van den Bree & Pickworth, 2005; von Sydow, Lieb, Pfister, Hofler, & Wittchen, 2002). Cette influence pourrait s'actualiser par une plus grande opportunité d'utiliser du cannabis (Lloyd & Anthony, 2003) et par des mécanismes d'apprentissage social tels que la modélisation des comportements d'usage, les pressions directes et la formation des attitudes face à la consommation (Fergusson, Swain-Campbell, & Horwood, 2002). Il est toutefois difficile de démêler effets de sélection et effets de socialisation dans les processus d'affiliations à des pairs consommateurs (Fergusson, Swain-Campbell, et al., 2002).

À un niveau plus macrosocial, le risque de consommer du cannabis tend à être plus élevé dans des quartiers défavorisés (Barnett, 2000; Crum, Lillie-Blanton, & Anthony, 1996). Cette association pourrait refléter une conjonction de facteurs souvent retrouvés dans ces quartiers, dont le désavantage social et des événements de vie négatifs, lesquels peuvent générer un stress de vie que les jeunes peuvent tenter de gérer par l'entremise de l'usage de cannabis (Hyman & Sinha, 2009).

Différences entre les sexes

Les garçons ont été traditionnellement identifiés comme plus à risque d'initier la consommation de cannabis que les filles (Guxens, Nebot, Ariza, & Ochoa, 2007) et la consommation de cannabis chez les adolescents tend à être plus prévalente chez les garçons que chez les filles (Johnston et al., 2011). Cette différence a été attribuée à des opportunités plus nombreuses de consommer chez les garçons que chez les filles à l'adolescence, plutôt qu'à un risque accru de consommer lorsqu'une opportunité se présente (Van Etten &

Anthony, 1999, 2001). Ceci dit, il semble que l'écart entre les sexes diminue dans les générations plus récentes (Degenhardt, Coffey, Carlin, Swift, & Patton, 2008). Les données les plus récentes au Québec ne montrent pas d'écart significatif en termes de consommation entre garçons (28,4%) et filles (25,9%), mais les garçons sont plus nombreux que les filles à consommer du cannabis fréquemment (11 % c. 8 %), et surtout à devenir des consommateurs quotidiens (3,6 % c. 1,7 %) (Dubé et al., 2009).

Drogues de synthèse : MDMA (ecstasy) et méth/amphétamines (speed)

Nature

Les méth/amphétamines et le 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) sont des drogues de synthèse chimiquement et pharmacologiquement apparentées, qui sont produites en laboratoires clandestins et sont largement accessibles (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Le terme « méth/amphétamines » est utilisé ici en référence aux amphétamines et à leur version plus puissante (~4x) et prévalente, les méthamphétamines. Ces substances, vendues en poudre sur le marché noir sous le nom de *speed* (ou *uppers*, *peanuts*, *pilous*, etc.) sont des stimulants qui induisent activité motrice, euphorie et comportement expansif (Fallu et al., 2010; Scott et al., 2007). Le MDMA est une substance aux propriétés mixtes stimulantes et hallucinogènes, vendue en pilule sous le nom d'*ecstasy* (ou *XTC*, *X*, *E*, *love drug*, etc.) (Baylen & Rosenberg, 2006). Ses effets dits entactogènes ou empathogènes comprennent en particulier un sentiment d'empathie et de proximité avec les autres, s'accompagnant d'un sentiment général de relaxation et de béatitude, ainsi que d'effets d'activation psychomotrice et d'altérations des perceptions (Baylen & Rosenberg, 2006). Les deux substances agissent en accroissant la libération de monoamines endogènes, principalement de dopamine (DA) dans le cas des méth/amphétamines et à la fois de sérotonine (5-HT) et de dopamine (DA) dans le cas du MDMA (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009).

Prévalence

L'usage de méth/amphétamines et de MDMA a été fortement associé à la culture « *technorave* » des années 1990, mais a graduellement dépassé ces milieux spécifiques pour devenir un phénomène répandu dans les écoles secondaires en Amérique du Nord (Koesters, Rogers, & Rajasingham, 2002; Schwartz & Miller, 1997). Au Québec, 5,7% des

jeunes du secondaire rapportent avoir consommé du MDMA et 7,3% des jeunes ont rapporté avoir consommé des méth/amphétamines au cours de la dernière année (Dubé et al., 2009). Aux États-unis, les taux d'usage de MDMA et de méth/amphétamines sont respectivement de 4,5% et de 7,5% en 12^e année (Johnston et al., 2011). Contrairement à la tendance générale à la baisse dans l'usage de la plupart des substances psychoactives, dont le cannabis, l'usage de méth/amphétamine et de MDMA est resté élevé depuis les dix dernières années, pour des raisons qui demeurent obscures (Dubé et al., 2009; Johnston et al., 2011).

Conséquences

Les conséquences de l'usage de MDMA et de méth/amphétamines sont encore mal connues, mais sont une source de préoccupation dans la communauté scientifique en raison de la potentielle neurotoxicité de ces deux drogues. Chez les animaux, des doses élevées et répétées de MDMA endommagent les neurones sérotoninergiques, alors que des doses similaires de méth/amphétamines endommagent à la fois les neurones sérotoninergiques et dopaminergiques (Cadet, Krasnova, Jayanthi, & Lyles, 2007; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; McCann & Ricaurte, 2004). Chez les humains, des altérations subtiles des structures cérébrales et de la neurotransmission sérotoninergique ont été trouvées chez les consommateurs de MDMA et des résultats préliminaires suggèrent des anomalies du système dopaminergique chez les usagers de méth/amphétamines (Berman, O'Neill, Fears, Bartzokis, & London, 2008; Cowan, 2007; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). L'usage de ces drogues de synthèse a également été associé à certaines conséquences fonctionnelles, dont des symptômes cognitifs, d'anxiété et de dépression, qui sont compatibles avec l'hypothèse d'effets nocifs sur l'activité de ces systèmes de neurotransmission (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Marshall & Werb, 2010; Rogers et al., 2009). L'évidence de déficits cognitifs subtils au niveau de la mémoire apparaît à l'heure actuelle plus solide que l'évidence quant aux symptômes affectifs (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Plus généralement, les études réalisées chez les humains autant sur les conséquences neurobiologiques que fonctionnelles ont produit des résultats contradictoires et demeurent suggestives en raison de nombreuses limites méthodologiques (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006; Lyvers, 2006; Marshall & Werb, 2010).

Facteurs de risque

L'étude des déterminants de la consommation de drogues de synthèse est relativement récente. La plupart des études publiées jusqu'à maintenant étaient transversales et ont porté sur les facteurs comparant des consommateurs avérés à des non consommateurs. Les facteurs identifiés sont largement similaires pour l'usage de MDMA et de méth/amphétamines et se distinguent peu des facteurs trouvés en association à l'usage de cannabis. Des exemples incluent le fait vivre dans une famille non intacte, la participation à des activités criminelles ou déviantes, l'insuffisance de supervision parentale, l'usage de drogues par un membre de la famille, une intégration déficiente sur les plans familial et social et la fréquentation de pairs déviantes et consommateurs de drogues (Boys & Marsden, 2003; Corapcioglu & Ogel, 2004; De Micheli & Formigoni, 2004; Degenhardt, Coffey, Moran, Carlin, & Patton, 2007; Miura, Fujiki, Shibata, & Ishikawa, 2006; Sattah et al., 2002; Wu, Schlenger, & Galvin, 2006; Yacoubian, 2002; Yen, Yang, & Chong, 2006). Le facteur le plus spécifiquement associé à l'usage de drogues de synthèse par rapport à d'autres drogues illicites est la fréquentation de la scène *technorave* et des milieux dits « festifs » (Tossmann, Boldt, & Tensil, 2001; Yacoubian, Boyle, Harding, & Loftus, 2003).

Quelques études longitudinales multivariées permettent de mieux cerner les principaux facteurs de risque de l'usage de drogues de synthèse. Ces études suggèrent que l'usage d'autres substances licites ou illicites (alcool, tabac, cannabis) constitue le plus puissant facteur de risque de la consommation ultérieure de drogues de synthèse (Degenhardt et al., 2007; Gagnon, Fallu, Brière, & Janosz, 2011; Vervaeke, Benschop, van den Brink, & Korf, 2008; Zimmermann et al., 2005). D'autre part, il semble que les variables reflétant la déviance personnelle et la déviance des pairs soient de meilleurs prédicteurs que les problèmes d'adaptation intériorisés (symptômes dépressifs et anxieux), familiaux (supervision, conflit) et scolaires (engagement scolaire, rendement) (Adalbjarnardottir & Rafnsson, 2002; Degenhardt et al., 2007; Gagnon et al., 2011).

Différences entre les sexes

Les données québécoises de prévalence les plus récentes montrent que l'usage de drogues de synthèse ne diffère pas statistiquement selon le genre, malgré des taux de consommation légèrement plus élevés chez les filles que chez les garçons pour l'usage de

MDMA (6,2% c. 5,2%) et de méth/amphétamines (7,8% c. 6,8%). Il existait une différence statistiquement significative dans le sondage précédent de l'Institut de la Statistique du Québec (Dubé et al., 2007), de sorte que les filles étaient significativement plus nombreuses à consommer des méth/amphétamines que les garçons (11% c. 8%), ce qui représente un résultat atypique du point de vue de la littérature sur l'usage de substances. Une hypothèse évoquée pour expliquer ce résultat est que la prévalence de consommation des filles pourrait être gonflée par le fait que plusieurs d'entre elles ont recours aux effets anorexigéniques des méth/amphétamines dans le but de perdre du poids et de persévérer dans une diète, ce qui est peu le cas chez les garçons (Boys, Marsden, & Strang, 2001; Brecht, O'Brien, von Mayrhauser, & Anglin, 2004; Fallu et al., 2010).

ARTICLE 1

ASSOCIATION ENTRE SYMPTÔMES DÉPRESSIFS ET USAGE DE DROGUES ILLICITES (CANNABIS, MDMA, MÉTH/AMPHÉTAMINES) CHEZ LES ADOLESCENTS : QUE SAVONS-NOUS?

Frédéric N. Brière, M.Sc.^{1,2} & Jean-Sébastien Fallu, Ph.D.^{2,3,4}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal

² Groupe de Recherche sur les Environnements Scolaires (GRES)

³ École de Psychoéducation, Université de Montréal

⁴ Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal (IRSPUM)

RÉSUMÉ

Les symptômes dépressifs et l'usage de substances illicites sont associés et la cooccurrence de ces phénomènes anticipe des problèmes particulièrement sévères et chroniques. Cet article présente une recension des études récentes, en particulier celles auprès d'adolescents, ayant examiné la nature du lien entre la symptomatologie dépressive et l'usage des drogues illicites suivantes : le cannabis et deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*). Ces drogues sont parmi les drogues illicites les plus communément consommées par les jeunes et ont été l'objet du plus grand nombre d'investigations dans la littérature scientifique. L'article survole d'abord les différents modèles conceptuels ayant été proposés afin d'expliquer la nature de l'association entre symptômes dépressifs et usage de drogues illicites. Dans un deuxième temps, le soutien empirique existant pour ces différents modèles est examiné par rapport à l'usage de cannabis, de MDMA et de méth/amphétamines. Une considération particulière a été accordée aux études populationnelles et prospectives qui permettent de tirer les conclusions les plus probantes chez les humains. La recension se termine par un résumé des principales conclusions et des suggestions pour la recherche future.

L'usage de substances illicites et la dépression sont associés, autant à l'âge adulte qu'à l'adolescence (Cornelius & Clark, 2008; Kandel et al., 1997; Rao, Daley, & Hammen, 2000; Swendsen & Merikangas, 2000). Les jeunes cliniquement déprimés tendent à rapporter une consommation et des troubles de consommation de drogues illicites plus importants que les jeunes non déprimés (Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2005). À l'inverse, jusqu'à 30% des jeunes ayant un trouble de consommation de substances auraient un trouble de dépression majeure associé, ce qui en fait la comorbidité psychiatrique la plus prévalente chez les consommateurs après les troubles externalisés (trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation) (Armstrong & Costello, 2002).

L'association entre l'usage de substances et la symptomatologie dépressive représente un enjeu de santé publique majeur. En plus de leurs impacts individuels déjà considérables, la cooccurrence de ces deux phénomènes anticipe un pronostic particulièrement lourd. En comparaison à des diagnostics simples, la cooccurrence de troubles dépressifs et d'usage de substances est associée à des symptômes dépressifs plus sévères et chroniques (King et al., 1996; Merikangas et al., 2003; Riggs, Baker, Mikulich, Young, & Crowley, 1995), à un usage de drogues plus problématique et plus précoce (Rao et al., 1999; Rohde, Lewinsohn, & Seeley, 1996; Whitmore et al., 1997), à une moins bonne rémission et à davantage de rechutes chez les consommateurs en traitement (Agosti & Levin, 2006; Mallin, Slott, Tumblin, & Hunter, 2002), à des difficultés interpersonnelles et académiques plus importantes (Aseltine, Gore, & Colten, 1998; Rao et al., 1999) et à une plus grande utilisation des services de santé publics (Kessler et al., 1994). Enfin, la comorbidité entre la dépression et l'usage de substances représente une des conditions parmi les plus létales (sinon la plus létale) du point de vue du risque suicidaire (Galaif, Chou, Sussman, & Dent, 1998; Lewinsohn, Rohde, & Seeley, 1998).

Afin d'intervenir face à ce fardeau social considérable, chercheurs et cliniciens se retrouvent devant le défi de comprendre la nature des mécanismes qui mènent à la cooccurrence des symptômes dépressifs et de l'usage de drogues illicites chez les jeunes. Est-ce qu'un phénomène précède et influence le deuxième? Est-ce que les deux phénomènes s'influencent et s'aggravent mutuellement à travers le temps? Ou encore, est-ce que les deux manifestations sont le résultat d'une prédisposition initiale commune?

Répondre à ces questions revêt une importance capitale puisque cela peut permettre de définir et de cibler des mécanismes étiologiques sur lesquels il est envisageable d'intervenir avec succès à l'aide d'approches préventives et correctives (Macleod et al., 2004).

Cet article présente une recension de la littérature portant sur le lien entre la symptomatologie dépressive et l'usage de trois drogues illicites : le cannabis et deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*). L'usage de ces drogues est particulièrement prévalent chez les adolescents et se retrouve autant chez des jeunes ayant une consommation lourde et problématique que chez des jeunes ayant une consommation expérimentale et récréative (Dubé et al., 2009; Johnston, O'Malley, Bachman, & Schulenberg, 2011). La consommation de ces différentes drogues a été examinée séparément car d'éventuels mécanismes de cooccurrence avec la symptomatologie dépressive pourraient être distincts et une absence de distinction pourrait obscurcir la compréhension des relations d'intérêt (Byrne, Jones, & Williams, 2004).

Bien que l'ensemble de la littérature pertinente ait été survolée, la présente recension est principalement centrée sur la recherche réalisée auprès de populations d'adolescents, et ce pour plusieurs raisons : 1) les mécanismes de cooccurrence sont susceptibles de se développer à l'adolescence, au moment où l'usage de drogues illicites et les symptômes dépressifs sont typiquement initiés (Essau & Chang, 2009; SAMHSA, 2010), 2) une initiation précoce est associée à un pronostic plus sévère en terme de continuité et de conséquences à long terme pour ces deux types de problèmes (Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002; Rao & Chen, 2009), et 3) il existe des risques développementaux particuliers à l'adolescence pouvant faire en sorte que les conséquences de ces problèmes soient plus importantes à cet âge qu'ultérieurement. L'adolescence est une période de maturation neuronale extensive, notamment dans des régions impliquées dans la régulation des émotions, ce qui augmente le risque de problèmes affectifs et de comportements à risque (Casey, Getz, & Galvan, 2008), mais aussi la vulnérabilité cérébrale aux effets nocifs de l'exposition aux drogues (Dahl, 2004; Schneider, 2008). À l'adolescence, la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites risquent aussi d'interférer avec l'acquisition d'habiletés interpersonnelles et académiques des jeunes (Macleod et al., 2004; Rao, Hammen, et al., 2009), qui sont des pré-requis au bon ajustement à l'âge adulte (Masten & Cicchetti, 2010).

Cette recension se divise en trois sections. Dans un premier temps, les différents modèles conceptuels ayant été proposés afin d'expliquer la nature de la cooccurrence entre symptômes dépressifs et usage de drogues illicites sont présentés. Dans un deuxième temps, le soutien empirique existant pour chacun de ces modèles est examiné par rapport à l'usage de cannabis, de MDMA et de méth/amphétamines. Les études prospectives et populationnelles qui permettent de tirer les conclusions les plus probantes chez les humains sont privilégiées. Enfin, la dernière section de cet article résume les principales conclusions des études recensées et soulève des questions qui demeurent en suspens et des directions pour la recherche future.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche documentaire a été réalisée à partir des bases de données *PsychInfo* et *Medline (Pubmed)*. Conçue avec la collaboration d'un bibliothécaire de l'Université de Montréal, la stratégie utilisée combinait les trois regroupements thématiques suivants cernés à l'aide de mots-clés et des limites disponibles dans les bases de données: 1) drogues illicites, 2) symptômes dépressifs et 3) adolescence. Les études recensées se trouvaient spécifiquement à la jonction de ces trois regroupements. La stratégie a été sauvegardée en mode « mise à jour », ce qui fait que les articles pertinents ajoutés aux bases de données au fil des semaines ont également été recueillis. Enfin, une stratégie en cascade a été utilisée afin de dégager les études pertinentes citées dans les articles recensés qui n'avaient pas été obtenues par la recherche dans les bases de données. Les détails complets de la stratégie sont présentés dans l'**annexe A**.

PARTIE 1 : RECENSION DES MODÈLES CONCEPTUELS

Conceptuellement, l'association entre les symptômes dépressifs et l'usage de drogues illicites pourrait s'expliquer de plusieurs façons. Typiquement, trois modèles de base sont discutés (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003): 1) l'usage de drogues pourrait influencer les symptômes dépressifs, 2) les symptômes dépressifs pourraient influencer l'usage de drogues ou 3) les deux manifestations pourraient être causées par un ou plusieurs facteurs communs.

Modèle A : L'usage de drogues illicites influence le développement des symptômes dépressifs

Selon le **modèle de neurotoxicité**, l'usage de drogues illicites causerait directement le développement des symptômes dépressifs par l'entremise d'une insulte à long terme sur les fonctions cérébrales liées à la régulation des émotions. Les substances psychoactives agissent typiquement sur des zones du cerveau impliquées dans la production de réponses affectives (système limbique) et leur régulation (cortex préfrontal), en affectant d'importants systèmes de neurotransmission (ex : dopaminergique, sérotoninergique, etc.) (Rutherford, Mayes, & Potenza, 2010). D'un point de vue pharmacologique, un modèle de neurotoxicité implique une relation « dose-réponse » (Degenhardt et al., 2003): il est attendu que les effets neurotoxiques d'une drogue s'observent seulement ou plus fortement à dose et à fréquence d'usage élevées.

Une préoccupation grandissante dans les communautés scientifique et clinique est la possibilité qu'il existe chez les adolescents une vulnérabilité ou une sensibilité développementale particulière vis-à-vis des effets neurotoxiques des drogues. Le cerveau des adolescents n'est pas pleinement mature et se caractérise en particulier par un débalancement entre un cortex préfrontal encore en développement et un système limbique plus achevé (Casey et al., 2008). Ce débalancement rend les adolescents plus sensibles que les adultes aux effets positifs et négatifs des substances (Casey et al., 2008; Dahl, 2004) et touche directement des régions impliquées dans la régulation de l'humeur et dans le développement de la symptomatologie dépressive. En raison de cette sensibilité développementale, le risque de développer des symptômes affectifs dus à la neurotoxicité

des drogues pourrait être amplifié à l'adolescence par rapport à l'âge adulte (Rutherford et al., 2010).

Selon un **modèle médiatif** (Degenhardt et al., 2003), l'usage de drogues n'influencerait pas directement, mais plutôt indirectement les symptômes dépressifs via un impact négatif sur un ou plusieurs aspects de l'adaptation psychosociale des individus qui contribuent au développement des symptômes dépressifs. Différents auteurs ont suggéré que l'usage de drogues pourrait prédisposer à la dépression en nuisant à la réussite sociale, académique et occupationnelle des jeunes (Degenhardt et al., 2003; Marmorstein & Iacono, 2011). Par une série de conséquences comme le faible rendement académique, le décrochage scolaire, le chômage et la criminalité, l'usage de drogues pourrait contribuer à une situation de désavantage économique et social propice au développement de problèmes affectifs.

À l'adolescence, il a été suggéré que les conséquences de l'usage de drogues illicites, et plus particulièrement de cannabis, pourraient être liées à une influence négative des comportements de consommation sur les attaches sociales des jeunes, favorisant leur affiliation à des pairs déviants et consommateurs et leur désengagement de rôles et de liens sociaux normatifs, en particulier reliés à l'investissement scolaire (Fergusson et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997). Un contexte social où dominent les attaches déviantes par rapport à des attaches prosociales pourrait contribuer au développement de problèmes affectifs notamment en nuisant à l'établissement de relations saines et à l'acquisition d'habiletés interpersonnelles et académiques nécessaires au bon ajustement psychosocial (Masten & Cicchetti, 2010).

Modèle B : Les symptômes dépressifs influencent le développement de l'usage de drogues illicites

Une des hypothèses les plus populaires et les plus intuitivement attirantes retrouvées dans la littérature est le **modèle d'automédication** (Khantzian, 1985). Ce modèle dérivé d'observations cliniques stipule que les individus consomment des drogues afin de soulager directement leurs symptômes dépressifs, qui sont difficiles à tolérer et à réguler autrement. La consommation de substances apparaît donc dans ce contexte comme une stratégie de

coping par évitement (Cooper, Russell, Skinner, Frone, & Mudar, 1992; Green & Ritter, 2000).

La conception classique de Khantzian (Khantzian, 1985, 1997) comprend certains aspects méritant d'être explicités. Premièrement, l'hypothèse d'automédication a été développée comme une explication de la consommation lourde et non simplement de la consommation. Deuxièmement, le modèle ne prédit pas que la consommation s'impose *a priori* comme une stratégie d'évitement pour un non consommateur. Au contraire, il est stipulé que les individus découvrent avec l'usage que les effets d'une drogue peuvent leur servir à soulager ou à modifier leur expérience affective, ce qui les met éventuellement à risque d'abus. Troisièmement, le modèle postule que les individus développent une préférence pour certains types de substances en découvrant que leurs effets correspondent spécifiquement à leurs vulnérabilités biologiques ou psychologiques. Compte tenu de ces précisions, il peut être particulièrement attendu que les symptômes dépressifs anticipent 1) un usage de drogues fréquent et problématique plutôt que l'usage comme tel, 2) un maintien ou une augmentation de la consommation dans le temps plutôt que l'initiation de la consommation et 3) l'usage de certains types de drogues illicites plutôt que d'autres.

Le modèle d'automédication est l'explication la plus fréquemment retrouvée dans la littérature scientifique pour justifier d'éventuels liens entre la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues subséquent. Cependant, comme dans la relation inverse, il demeure possible que l'influence des symptômes dépressifs sur l'usage de drogues puisse passer par un **modèle médiateur**, en étant expliquée partiellement ou complètement par des conséquences intermédiaires. Une hypothèse plausible est qu'un mécanisme impliquant les attaches sociales normatives et non normatives des adolescents, similaire à celui décrit précédemment quant aux conséquences de l'usage de cannabis, s'applique aussi à la relation inverse des symptômes dépressifs vers l'usage de drogues. Plusieurs théories concernant l'étiologie de la consommation de substances, dont la théorie du contrôle (Hirschi, 1969) et la théorie du développement social (Catalano & Hawkins, 1996), pointent vers l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs, de même que l'attachement à des valeurs et des rôles normatifs, incarnés en grande partie par le milieu scolaire, comme des facteurs proximaux pouvant respectivement encourager et décourager la consommation des adolescents (Petraitis, Flay, & Miller, 1995). Les jeunes aux prises

avec des symptômes dépressifs sont plus à risque que des jeunes moins dépressifs de s'affilier avec des pairs déviants et consommateurs, possiblement suite à l'expérience d'isolement social ou de rejet de la part de pairs prosociaux (Oland & Shaw, 2005), ainsi que d'éprouver des difficultés académiques et des expériences négatives à l'école (Jaycox et al., 2009), ce qui peut conduire au désengagement scolaire. La trajectoire sociale des jeunes dépressifs pourrait donc leur conférer un risque indirect par rapport au développement de la consommation des drogues illicites.

Modèle C : Les symptômes dépressifs et l'usage de drogues sont influencés par un ou plusieurs facteurs de risque communs

Selon un modèle de **facteurs de risque communs**, les symptômes dépressifs et l'usage de drogues illicites n'auraient aucune relation de causalité l'un par rapport à l'autre. Leur cooccurrence serait plutôt le fruit d'un ou de plusieurs facteurs de risque partagés (Caron & Rutter, 1991; Degenhardt et al., 2003). Il a été suggéré que les deux phénomènes pourraient être sous-tendus par une même vulnérabilité génétique (Olvera et al., 2011). Certaines vulnérabilités physiologiques sont également partagées par les deux problèmes, dont un fonctionnement altéré de l'axe HHS, impliqué dans la réponse de stress, et des systèmes neurobiologiques dopaminergiques et sérotoninergiques, impliqués dans la motivation et la régulation émotionnelle (Rao, 2006; Rao & Chen, 2008; Rao, Hammen, & Poland, 2009). À un niveau environnemental, les deux phénomènes partagent également bon nombre de facteurs de risque indicatifs de conditions de vie difficiles tels que l'exposition à du stress chronique ou à des événements de vie dramatiques (ex : traumatismes), des ressources matérielles limitées et un manque d'organisation et d'intégration sociale (Byrne et al., 2004; Rao & Chen, 2008). Selon le concept de « cause fondamentale de la maladie » de Link et Phelan (1995), de telles conditions de désavantage socioéconomique confèrent une vulnérabilité généralisée à différents types de maladies et d'inadaptations. Dans le même ordre d'idées, le désavantage familial, en lien par exemple avec le trouble mental d'un parent ou la dysfonction familiale, pourrait aussi représenter une vulnérabilité commune aux deux phénomènes (Degenhardt et al., 2003).

D'un point de vue de psychopathologie développementale (Cicchetti & Cohen, 2006), il est réaliste de s'attendre à ce qu'une combinaison ou une interaction de plusieurs facteurs de risque soient à l'origine des deux phénomènes. Les études récentes sur les phénomènes épigénétiques (Rutter, Moffitt, & Caspi, 2006) indiquent par exemple que le risque accru de problèmes multiples se trouve souvent au croisement d'une prédisposition génétique dont l'expression est modulée positivement ou négativement par des expériences de vie, particulièrement en jeune âge.

Conclusion

Une grande variété de modèles pourrait expliquer l'association entre l'usage de drogues illicites et les symptômes dépressifs. Ces modèles ne sont pas nécessairement mutuellement exclusifs. Plusieurs modèles pourraient agir simultanément. En particulier, il se pourrait que le lien entre les sentiments dépressifs et l'usage de drogues illicites varie selon les périodes développementales. L'initiation des sentiments dépressifs et de la consommation pourrait être expliquée par la présence d'antécédents communs, alors que leur aggravation pourrait être expliquée par une « influence » mutuelle. Le modèle d'automédication de Khantzian (1985) évoqué précédemment est notamment compatible avec cette possibilité. Compte tenu de la grande diversité des modèles recensés, le défi des études empiriques consiste à construire des devis permettant de les contraster efficacement. Les études longitudinales sont considérées comme un outil de prédilection dans cette optique, puisque ces études permettent d'analyser le séquençage et la directionnalité du lien entre deux phénomènes, ce qui est nécessaire pour évaluer des influences causales potentielles, et de considérer des facteurs de risque communs par l'entremise du contrôle statistique (Degenhardt et al., 2003). La prochaine section recense les études empiriques qui ont analysé la nature de l'association reliant l'usage de cannabis et de drogues de synthèse à la symptomatologie dépressive, en accordant une attention prioritaire aux études longitudinales.

PARTIE 2 : RECENSION DE L'ÉVIDENCE EMPIRIQUE

Usage de cannabis et symptômes dépressifs

Le cannabis est la substance illicite la plus accessible et la plus consommée à l'échelle planétaire (Hall & Degenhardt, 2007). Son usage est typiquement initié à l'adolescence (Hall & Degenhardt, 2007) et près d'un adolescent sur deux a consommé du cannabis à la fin du secondaire au Québec, comparativement à un sur trois aux États-unis (Dubé et al., 2009; Johnston et al., 2011). Compte tenu de ces prévalences élevées, le lien entre l'usage de cannabis et la santé mentale a fait l'objet d'un examen minutieux, tout particulièrement en ce qui a trait au risque posé pour le développement de symptômes psychotiques (ex : (Richardson, 2010).

Les études montrent que les troubles dépressifs sont plus fréquents chez les usagers de cannabis que chez les non usagers, autant à l'âge adulte (Chen, Wagner, & Anthony, 2002; Cheung et al., 2010) qu'à l'adolescence (Brook, Brook, Zhang, Cohen, & Whiteman, 2002; Rey, Sawyer, Raphael, Patton, & Lynskey, 2002). Les études longitudinales se sont multipliées au cours de la dernière décennie en vue de préciser la nature du lien entre les deux phénomènes.

Influence potentielle de l'usage de cannabis sur les symptômes dépressifs

Bon nombre d'études longitudinales, dont plusieurs à long terme et représentatives de la population, ont identifié un lien indépendant entre l'usage de cannabis à l'adolescence et des symptômes dépressifs ou un trouble dépressif subséquent. Une étude réalisée auprès d'un échantillon de plus de 3000 Australiens a établi l'existence d'un lien entre l'usage fréquent de cannabis à l'adolescence et la dépression à l'âge adulte (Hayatbakhsh et al., 2007). Brook et collègues (2002) ont identifié que l'usage de cannabis à l'adolescence prédisait un diagnostic de dépression majeure à 27 ans. Une étude particulièrement impressionnante réalisée à partir d'un échantillon populationnel de 85 088 participants tiré de 17 pays différents a récemment conclu à l'existence d'une association modeste entre un usage de cannabis initié avant l'âge de 17 ans (rapporté rétrospectivement) et un épisode dépressif subséquent (de Graaf et al., 2010). Un lien prospectif a également été rapporté par des études à large échelle réalisées auprès d'échantillons représentatifs d'âge adulte (Bovasso, 2001; van Laar, van Dorsselaer, Monshouwer, & de Graaf, 2007).

À l'inverse, certaines études n'ont pas trouvé de lien entre l'usage de cannabis et le développement de symptômes affectifs ou ont constaté que ce lien disparaissait après ajustement pour des variables confondantes potentielles, dont en particulier l'usage d'autres substances, la présence d'autres troubles psychiatriques et une vulnérabilité familiale (Arseneault et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson, Lynskey, & Horwood, 1996; Harder, Stuart, & Anthony, 2008; Kandel, Davies, Karus, & Yamaguchi, 1986; McGee, Williams, Poulton, & Moffitt, 2000; Monshouwer et al., 2006; Pedersen, 2008; Windle & Wiesner, 2004). Bien que ces résultats puissent être dus dans certains cas à une puissance statistique limitée (Moore et al., 2007), certaines de ces études ont été menées à partir d'échantillons de grande taille. Harder et collègues (2008) ont récemment eu recours à une stratégie d'analyse causale sophistiquée, le score de propension, pour analyser l'effet de l'usage de cannabis à l'adolescence sur le risque de dépression à l'âge adulte dans un échantillon de plus de 2000 participants. Leurs résultats ne montrent aucune prédiction de l'usage, ni de l'usage problématique de cannabis. Dans un échantillon populationnel de taille similaire suivi pendant plus de 10 ans, Pederson (2008) a identifié que l'usage de cannabis à l'adolescence prédisait les pensées suicidaires et les tentatives de suicide, mais pas la dépression pendant la vingtaine.

Certaines caractéristiques de consommation semblent permettre d'anticiper les problèmes dépressifs de manière plus fiable que d'autres (Degenhardt et al., 2003; Moore et al., 2007; Rey, Martin, & Krabman, 2004; Richardson, 2010). Premièrement, plusieurs auteurs considèrent que l'usage régulier et/ou problématique de cannabis est plus prédictif que l'usage expérimental ou occasionnel. Cette conclusion se fonde en bonne partie sur les résultats d'études transversales (surtout chez les adultes) ayant trouvé un taux plus élevé de dépression parmi les utilisateurs réguliers ou problématiques de cannabis (Chen et al., 2002; Cheung et al., 2010; Poulin, Hand, Boudreau, & Santor, 2005). L'évidence provenant des études longitudinales est plus équivoque, mais certains résultats sont cohérents avec cette idée. Dans une étude considérant plusieurs variables de contrôle, Fergusson et collègues (2002) ont identifié un lien modeste entre l'usage régulier de cannabis (au moins une fois par semaine) et plusieurs problèmes d'ajustement psychosocial à l'âge adulte, dont la dépression. Des études antérieures sur le même échantillon n'avaient pas montré de risque associé à un usage moins fréquent (Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson et al., 1996). Patton et collègues (2002) ont trouvé que chez les filles seulement, l'usage

hebdomadaire de cannabis à l'adolescence doublait le risque de dépression à 20-21 ans, mais que ce risque était quadruplé lorsque l'usage était quotidien. Degenhardt et al. (2010) n'ont quant à eux pas trouvé d'association entre l'usage occasionnel de cannabis et la dépression à 24 ans. Néanmoins, certaines études ont identifié un lien prédictif entre le simple usage de cannabis et la dépression (ex : Brook et al., 2002; de Graaf et al., 2010) et d'autres n'ont pas trouvé de risque associé à un usage fréquent (ex : Harder et al., 2008; Pedersen, 2008).

Un deuxième paramètre d'intérêt est l'âge d'initiation de l'usage. Certaines études suggèrent que l'usage de cannabis en jeune âge augmente davantage les risques de symptômes affectifs et d'autres problèmes ultérieurs. L'étude d'Hayatkbash et collègues (2007) fait état d'une prédiction plus forte de la dépression à 21 ans lorsque la consommation est initiée avant l'âge de 15 ans, et particulièrement lorsque cette consommation est fréquente avant cet âge. Dans leur étude, Brook et collègues (2002) ont montré l'existence d'un risque accru de dépression à 27 ans chez les consommateurs de cannabis à différentes phases du développement (enfance, adolescence, âge adulte), mais également que ce risque était augmenté lorsque l'usage était initié avant l'âge de 16 ans et encore davantage avant 14 ans. Ceci dit, Fergusson et collègues (2002) n'ont pas trouvé que le lien entre l'usage régulier de cannabis et la dépression variait selon l'âge, même si d'autres problèmes d'ajustement étaient associés plus fortement à un usage précoce. Dans un contraste encore plus marqué, Georgiades et Boyle (2007) ont constaté que l'usage de cannabis prédisait spécifiquement la dépression seulement à l'âge adulte alors qu'à l'adolescence, seul l'usage de cannabis combiné à l'usage de tabac prédisait un épisode dépressif ultérieur. Globalement, il semble difficile à ce stade d'affirmer avec certitude que le risque de développer des symptômes dépressifs est fonction spécifique de certaines caractéristiques d'usage.

Différences entre les sexes. Certaines études ont identifié des différences entre les sexes dans la prédiction de la symptomatologie dépressive par l'usage de cannabis. Dans un échantillon scolaire australien, Patton et collègues (2002) ont trouvé un lien entre l'usage hebdomadaire de cannabis et la dépression, mais seulement chez les filles. Marmorstein et collègues (2010) ont quant à eux trouvé que l'usage de cannabis entraînait une plus grande

augmentation des symptômes dépressifs chez les filles ayant initialement des symptômes dépressifs élevés que chez les garçons.

Mécanismes explicatifs. Les mécanismes pouvant expliquer la nature du lien entre l'usage de cannabis et les symptômes affectifs ultérieurs ont reçu très peu d'attention jusqu'à maintenant dans la littérature. Un mécanisme direct de neurotoxicité est plausible dans la mesure où le cannabis agit sur plusieurs systèmes de neurotransmission, dont le système des endocannabinoïdes qui joue un rôle important dans la modulation de l'affectivité (Holden & Pakula, 1998; Rodriguez de Fonseca et al., 2005). L'usage répété de cannabis pourrait avoir un impact nocif à long terme pour ces systèmes ou sur d'autres paramètres neurobiologiques, ce qui pourrait être davantage le cas chez les adolescents en raison de leur développement cérébral inachevé (Schneider, 2008). Une des seules évidences de potentielle neurotoxicité chez les humains provient d'une étude par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, suggérant qu'une diminution du volume de la matière blanche cérébrale pourrait être à l'origine des effets de l'usage de cannabis sur le développement de symptômes dépressifs (Medina, Nagel, Park, McQueeney, & Tapert, 2007). Les auteurs suggèrent que des anomalies neurodéveloppementales subtiles de la matière blanche pourraient altérer la connectivité au sein de régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur.

La plupart des auteurs sont d'avis que les conséquences de l'usage de cannabis sur la dépression sont susceptibles d'être expliquées en grande partie par des problèmes d'ajustement intermédiaires. Marmorstein et Iacono (2011) ont testé un modèle d'échec psychosocial (*psychosocial failure model*), stipulant que le lien entre la dépendance au cannabis à l'adolescence et la dépression majeure à l'âge adulte pouvait s'expliquer par des conséquences académiques et occupationnelles ou par l'engagement criminel. Leurs résultats ont soutenu une médiation partielle, fournissant la première évidence à ce jour en faveur d'un mécanisme médiateur.

Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de cannabis

Plusieurs études ont considéré le lien prédictif inverse des symptômes dépressifs à l'adolescence vers l'usage de cannabis subséquent. La plupart de ces études ont conclu à l'absence d'un lien prédictif ou à un lien réduit à la nullité après avoir contrôlé pour des

variables confondantes. Dans une des premières investigations sur le sujet, Kandel et Davies (1986) n'ont pas trouvé d'association entre la dépression à l'adolescence et l'usage de cannabis à 24-25 ans. Similairement, Bardone et collègues (1998) n'ont pas trouvé de lien univarié entre la dépression à 15 ans et la dépendance au cannabis à 21 ans. La plupart des études citées dans la section précédente ayant trouvé que l'usage de cannabis anticipait les symptômes dépressifs ultérieurs ont également analysé la relation inverse sans trouver d'appui (Arseneault et al., 2002; Brook et al., 2002; Hayatbakhsh et al., 2007; Patton et al., 2002).

Malgré tout, certaines études ont fourni une évidence empirique supportant un lien prédictif de la symptomatologie dépressive vers l'usage de cannabis. Wittchen et collègues (2007) ont trouvé qu'un trouble dépressif à l'adolescence (14-17 ans) prédisait l'usage de cannabis ainsi qu'un trouble de dépendance au cannabis 10 ans plus tard, même après avoir ajusté pour la présence d'un trouble externalisé à l'adolescence. Repetto et collègues (2008) ont analysé le lien bidirectionnel entre symptômes dépressifs et usage de cannabis à l'aide de courbes de croissance auprès d'un échantillon de plus de 600 adolescents afro-américains suivis jusqu'au début de l'âge adulte. Leurs résultats ont indiqué que les symptômes dépressifs prédisaient le développement de l'usage de cannabis, mais seulement chez les garçons. Enfin, il convient de souligner que certaines études ont trouvé que les symptômes dépressifs prédisaient l'usage de drogues illicites en général, des mesures qui reflètent en grande partie l'usage de cannabis (ex : Needham, 2007).

Différences entre les sexes. L'étude de Repetto et collègues (2008), ayant montré une association entre la symptomatologie dépressive et l'usage de cannabis spécifiquement chez les garçons dans un échantillon de jeunes afro-américains, suggère la possibilité d'une influence modératrice du sexe, possiblement en interaction plus complexe avec l'origine ethnique.

Mécanismes explicatifs. Les mécanismes explicatifs du lien entre symptômes dépressifs et usage subséquent de cannabis n'ont reçu virtuellement aucune attention dans la littérature scientifique. Théoriquement, la plupart des auteurs semblent assumer l'existence d'un mécanisme direct d'automédication. La possibilité de mécanismes indirects a reçu peu d'attention théorique et empirique. Le fait que peu d'études aient

identifié de lien prédictif indépendant a sans doute contribué à limiter l'élan d'approfondir des mécanismes indirects potentiels.

Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de cannabis

Il existe un appui empirique à la notion que les symptômes dépressifs et la consommation de cannabis puissent ne pas être reliés causalement, mais plutôt issus de facteurs de risque communs. La plupart des études transversales et longitudinales ont rapporté que l'association entre les deux facteurs était expliquée en grande partie par des tierces variables. Des études transversales chez les adultes ont conclu que l'association entre l'usage de cannabis et la dépression disparaissait complètement en contrôlant pour des facteurs démographiques, personnels et l'usage d'autres drogues (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2001; Green & Ritter, 2000). Tel que mentionné précédemment, la majorité des études prospectives les mieux contrôlées ont conclu que les symptômes dépressifs ou la dépression à l'adolescence ne prédisaient pas l'usage de cannabis ultérieur après ajustement (Arseneault et al., 2002; Brook et al., 2002; Hayatbakhsh et al., 2007; Patton et al., 2002). Pour ce qui est du lien prospectif inverse, les études les mieux contrôlées ont conclu que la prédiction des symptômes dépressifs par l'usage de cannabis à l'adolescence était soit complètement éliminée (Arseneault et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997; Fergusson et al., 1996; Harder et al., 2008; McGee et al., 2000; Pedersen, 2008; Windle & Wiesner, 2004) (Kandel et al., 1986; Monshouwer et al., 2006), soit considérablement atténuée par le contrôle statistique de sorte qu'il demeure au plus un lien résiduel modeste (Brook et al., 2002; Fergusson et al., 2002; Hayatbakhsh et al., 2007; Patton et al., 2002). Les études de Harder et collègues, en particulier, ont conclu à l'absence d'un lien prédictif de l'usage de cannabis vers la dépression chez les adultes et les adolescents après avoir pris en considération un très grand nombre de tierces variables potentielles dans une analyse par score de propension (Harder, Morral, & Arkes, 2006; Harder et al., 2008).

Certaines études permettent de cerner plus spécifiquement les potentielles origines communes à la symptomatologie dépressive et à l'usage de cannabis. Dans une étude de jumeaux, Lynksey et collègues (2004) ont constaté que des influences génétiques et environnementales partagées sous-tendaient à la fois l'usage de cannabis et la dépression. de Graaf et collègues (2010) ont constaté que le lien entre l'usage de cannabis en jeune âge

et la dépression disparaissait statistiquement après avoir considéré des problèmes de conduite à l'enfance. Dans une étude récente de trajectoires développementales, Otten et collègues (2010) ont trouvé qu'un faible niveau d'autocontrôle à l'enfance prédisait le développement conjoint de l'usage de cannabis et de symptômes dépressifs pendant l'adolescence. Ces deux dernières études donc suggèrent que des caractéristiques de type externalisé, liées à la désinhibition comportementale, pourraient conférer une propension commune à l'usage de cannabis et aux symptômes dépressifs.

Au niveau environnemental, Byrne et collègues (2004) ont recensé les facteurs communs à l'usage de cannabis et à la dépression et font remarquer que ces facteurs décrivent collectivement les conditions de vie de personnes vivant une forme ou une autre d'*exclusion sociale*. Ces facteurs incluent, entre autres, une intégration sociale déficiente, des conditions économiques précaires, un faible niveau d'éducation et la présence d'abus physique et psychologique (Byrne, 2004). Cet argument s'apparente au concept de « cause fondamentale de la maladie » mis de l'avant par Link et Phelan (1995).

Drogues de synthèse: MDMA (*ecstasy*) et méth/amphétamines (*speed*)

L'usage de drogues de synthèse, et surtout de méth/amphétamines et de MDMA, est maintenant répandu dans les populations adolescentes (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Pedersen & Skrondal, 1999). Le MDMA (*ecstasy*) est un stimulant mixte aux propriétés stimulantes et hallucinogènes, produisant des effets dits entactogènes-empathogènes (sentiments de proximité émotionnelle et sociale) (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Les méth/amphétamines (*speed*, *pilou*, etc.) réfèrent aux amphétamines et aux plus puissantes méthamphétamines, qui sont des stimulants typiquement consommés oralement sous la forme de pilules (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). À l'échelle mondiale, ces deux drogues représentent les drogues illicites les plus consommées chez les adolescents après le cannabis et sont fréquemment consommées en contexte festif (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Au Québec, 5,7% des jeunes du secondaire ont rapporté avoir consommé du MDMA au cours de la dernière année et 7,3% des jeunes ont rapporté avoir consommé des méth/amphétamines (Dubé et al., 2009).

La littérature portant sur l'usage de méth/amphétamines et de MDMA est jeune comparativement à celle sur le cannabis, mais des développements considérables ont eu lieu au cours de la dernière décennie. Cet intérêt a été centré autour d'une préoccupation

entourant les effets neurobiologiques potentiels de ces deux drogues pouvant sous-tendre une vaste gamme d'effets néfastes à long terme, dont les symptômes dépressifs (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Plusieurs études ont montré des niveaux élevés de symptômes dépressifs chez des consommateurs de méth/amphétamines et de MDMA dans des populations d'adolescents (Embry, Hankins, Biglan, & Boles, 2009; Pedersen & Skrondal, 1999; Pluddemann, Flisher, McKetin, Parry, & Lombard, 2010) et de jeunes adultes (Hayatbakhsh, Najman, Bor, & Williams, 2009; Sattah et al., 2002). Cependant, la plupart de ces études étaient transversales, ont été conduites sur de petits échantillons non représentatifs et ont inclus peu de contrôles, ce qui fournit peu d'information sur la *nature* des associations observées. La section qui suit recense les études fournissant une information supplémentaire à cet égard.

Influence potentielle de l'usage de MDMA sur les symptômes dépressifs

Relativement peu d'études ont analysé le lien entre l'usage de MDMA et la symptomatologie dépressive de manière prospective. Martin-Santos et collègues (2010) ont récemment trouvé qu'un petit groupe d'utilisateurs de MDMA adultes ($n = 34$) avait un taux de dépression plus élevé après trois ans que des groupes de comparaison composés d'utilisateurs de cannabis ou de non consommateurs de drogues. Lieb et collègues (2002) ont analysé un échantillon de plus de 2000 Néerlandais de 14-24 ans suivis pendant quatre ans et ont trouvé que de manière générale, les troubles mentaux tendaient à précéder l'usage de MDMA, mais que la dépression majeure était le trouble dont l'initiation était le plus souvent ultérieure à celle de cet usage. La proportion des utilisateurs ayant développé la dépression avant et après l'usage était relativement similaire (44,5% avant, 40% après, 15,5% en même temps) et les auteurs n'ont pu effectuer de modèle prédictif contrôlé permettant d'évaluer des associations prospectives entre les deux manifestations.

Deux études prospectives n'ont pas trouvé de lien positif entre l'usage de MDMA et les symptômes dépressifs ultérieurs. En utilisant une modélisation intra-individuelle, Falck et collègues (2008) ont observé une *diminution*, et non une augmentation des symptômes dépressifs chez des utilisateurs de MDMA adultes ($n = 402$) suivis à tous les six mois pendant deux ans. de Win et collègues (2006) n'ont pas trouvé que l'usage de MDMA prédisait des symptômes dépressifs élevés chez un groupe de 188 adultes suivis pendant une période de dix-sept mois.

Mécanismes explicatifs. Les conséquences potentielles de l'usage de MDMA pour la symptomatologie dépressive sont presque toujours discutées sous l'angle d'effets toxiques directs de la substance sur le cerveau. Une série d'études chez les animaux a généré une préoccupation considérable démontrant une neurotoxicité du MDMA sur le système sérotoninergique, particulièrement à des doses élevées et répétées (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Sarkar & Schmued, 2010). Certaines études chez des consommateurs humains ont suggéré des effets similaires (Buchert et al., 2004; Thomasius et al., 2003). Le système sérotoninergique est impliqué dans une foule de fonctions, dont la régulation de l'humeur, et des déficits de neurotransmission dans ce système ont été associés de manière robuste au développement de la dépression majeure (Harmer, 2008). Il existe donc une réelle crainte que le MDMA contribue à la symptomatologie dépressive par une neurotoxicité spécifique sur les neurones sérotoninergiques. Malgré la plausibilité de cette hypothèse, l'évidence actuelle est discordante et fait l'objet d'un débat vigoureux : il n'est pas encore clair que le MDMA ait des impacts neurologiques chez les humains, que ces impacts puissent avoir une pertinence fonctionnelle et qu'ils soient irréversibles (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006b; Sumnall & Cole, 2005). Des constats plus solides font état de déficits cognitifs subtils au niveau de la mémoire (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Contrairement à ces effets neurologiques directs, des modèles médiatifs indirects n'ont pas été discutés, ni testés empiriquement jusqu'à maintenant.

Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de MDMA

Huizink et collègues (2006) ont étudié un échantillon représentatif sur une période de 14 ans et ont trouvé que les problèmes internalisés (anxiété, dépression) à l'enfance, tels que rapportés par les parents, prédisaient l'usage de MDMA à l'âge adulte. En contraste, Alati et collègues (2008) n'ont pas trouvé d'association prospective entre des symptômes dépressifs/anxieux élevés à l'enfance ou à l'adolescence et un diagnostic de trouble de consommation de MDMA à l'âge adulte. Les problèmes externalisés ont été identifiés comme de meilleurs prédicteurs de l'usage dans cette étude. Gagnon et collègues (2011) n'ont pas trouvé de lien entre les symptômes dépressifs au début, et l'usage de MDMA à la fin du secondaire dans une population d'adolescents de milieux défavorisés du Québec. Tout comme l'étude d'Alati et collègues (2008), leur modèle soulève l'importance des problèmes externalisés individuels et des pairs, ainsi que de l'usage précoce d'autres

substances. Enfin, de Win et collègues (2006) n'ont pas trouvé de lien entre les symptômes dépressifs et l'initiation de la consommation de MDMA dix-sept mois plus tard chez des adultes à haut risque de consommer.

Mécanismes explicatifs. Une hypothèse d'automédication a été soulevée par plusieurs auteurs comme pouvant être à l'origine d'une influence de la symptomatologie dépressive sur l'usage de MDMA. D'un point de vue pharmacologique, il serait plausible que des jeunes aux prises avec des symptômes dépressifs cherchent à traiter ces symptômes par l'usage de MDMA. Par son action stimulante sur le système sérotoninergique, le MDMA agit d'une manière analogue à plusieurs antidépresseurs couramment utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) (Parrott, 2007). Des modèles médiatifs impliquant des facteurs psychosociaux n'ont pas été abordés dans la littérature jusqu'à maintenant.

Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de MDMA

Plusieurs études ont trouvé que l'ajustement pour des variables confondantes pouvait éliminer le lien entre l'usage de MDMA et les symptômes dépressifs. La grande majorité des consommateurs de MDMA utilisent d'autres drogues, notamment du cannabis. Plusieurs études transversales n'ont pas trouvé de symptômes dépressifs plus élevés chez des usagers de MDMA (consommant aussi du cannabis) comparativement à un groupe apparié d'usagers de cannabis seulement (Daumann et al., 2004; Roiser & Sahakian, 2004; Thomasius et al., 2003). Tel que mentionné précédemment, des études suggèrent que la prédiction de symptômes dépressifs par l'usage de MDMA est susceptible d'être expliquée par des problèmes externalisés associés (ex : Gagnon et al., 2011). Enfin, il est intéressant de souligner que Pederson et Skondral (1999) ont constaté que l'usage de MDMA n'était pas associé de manière concomitante aux symptômes dépressifs dans un échantillon d'adolescents au-delà de variables contrôles, mais que l'usage combiné d'ecstasy *et* de méth/amphétamines l'était.

Influence potentielle de l'usage de méth/amphétamines sur les symptômes dépressifs

Deux études ont analysé le lien prospectif de l'usage de méth/amphétamine vers les symptômes dépressifs. Sutcliff et al. (2009) ont étudié l'impact d'un traitement chez près de

mille jeunes adultes (18-25 ans) consommant des méthamphétamines et ont trouvé un lien entre leur patron de consommation à travers le temps et les symptômes dépressifs, de sorte que les symptômes diminuaient graduellement chez les jeunes cessant de consommer. Une seule étude a été réalisée sur les conséquences affectives de l'usage de méth/amphétamines à l'adolescence. Degenhardt et collègues (2007) ont analysé un échantillon représentatif d'étudiants du secondaire et ont constaté que l'usage de méth/amphétamine à l'adolescence était associé à des symptômes internalisés élevés (dépression et anxiété) à l'âge adulte. Cependant, les auteurs ont aussi constaté que cette association devenait statistiquement non significative après avoir pris en considération de l'usage de cannabis, suggérant la possibilité que l'usage de cannabis explique en réalité l'association observée.

Mécanismes explicatifs? Comme dans le cas du MDMA, la possibilité d'effets neurotoxiques directs est virtuellement l'unique hypothèse mise de l'avant en justification d'une influence potentielle de l'usage de méth/amphétamines sur la symptomatologie dépressive. Les méth/amphétamines peuvent endommager à la fois les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009), deux systèmes dont le fonctionnement déficitaire a été impliqué dans l'étiologie des symptômes dépressifs (Rao & Chen, 2009). Même si les études sur des effets neurotoxiques des méth/amphétamines chez les humains sont plus rares que dans le cas du MDMA, il semble que des altérations du système dopaminergique en particulier puissent persister après des années d'abstinence (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Par ailleurs, il se pourrait que la neurotoxicité des méth/amphétamines et celle du MDMA soient potentialisées lorsque les deux substances sont utilisées en combinaison, surtout lors d'un même épisode (Clemens, McGregor, Hunt, & Cornish, 2007; Steinkellner, Freissmuth, Sitte, & Montgomery, 2011). Enfin, malgré une couverture théorique limitée sur le sujet, il se pourrait que des mécanismes psychosociaux indirects puissent contribuer à lier l'usage de méth/amphétamines à la symptomatologie dépressive.

Influence potentielle des symptômes dépressifs sur l'usage de méth/amphétamines

Dans leur échantillon prospectif australien, Degenhardt et collègues (2007) ont trouvé peu d'évidence que des symptômes internalisés élevés prédisaient l'usage d'amphétamines à l'âge adulte (24 ans). Leurs analyses montrent certaines associations significatives disparaissant après la prise en considération de variables confondantes.

Hayatkbash et collègues (2009) ont observé une association entre les problèmes internalisés combinant symptômes de dépression et d'anxiété à 14 ans et l'usage de méthamphétamines à l'âge de 21 ans, laquelle disparaissait aussi après ajustement statistique, particulièrement pour la délinquance et la consommation d'autres drogues des jeunes. Des résultats pratiquement identiques ont été obtenus dans des analyses préliminaires portant sur le lien entre les symptômes dépressifs au début du secondaire et l'usage d'amphétamines à la fin du secondaire dans un échantillon d'adolescents de milieux défavorisés du Québec (Fallu et al., 2008). Chez des jeunes adultes consommateurs Taïwanais en traitement, Sutcliffe et al. (2009) n'ont pas trouvé de lien entre les symptômes dépressifs et le risque subséquent de consommer des amphétamines sur une période d'un an.

Mécanismes explicatifs. Les méth/amphétamines pourraient être utilisées par des personnes dépressives en vue de rehausser leur humeur, ce qu'atteste le fait que ces substances ont été parmi les premières à être utilisées dans le traitement pharmacologique de la dépression et qu'elles sont encore parfois utilisées dans des cas réfractaires à des médications plus actuelles (Parker & Brotchie, 2010). Khantzian a proposé que les stimulants peuvent représenter un type de substances que les personnes dépressives sont particulièrement susceptibles de consommer dans une optique d'automédication (Khantzian, 1997). D'autres types de mécanismes pouvant relier l'usage de méth/amphétamines à la symptomatologie dépressive n'ont pas été évoqués jusqu'à maintenant dans la littérature.

Influence potentielle de facteurs de risque communs sur les symptômes dépressifs et l'usage de méth/amphétamines

La plupart des études bien contrôlées ayant trouvé un lien positif entre symptômes dépressifs et usage de méth/amphétamines ont conclu que ce lien s'éliminait suite à l'incorporation de variables confondantes. Plusieurs études transversales (Embry et al., 2009; Pedersen & Skrondal, 1999; Sattah et al., 2002) sont arrivées à la même conclusion que les études longitudinales déjà évoquées (Degenhardt, Coffey, Carlin, et al., 2007; Degenhardt, Coffey, Moran, et al., 2007; Fallu et al., 2008; Hayatbakhsh et al., 2009). Il semble que l'association pourrait être principalement expliquée par la délinquance et l'usage d'autres substances, particulièrement le cannabis (Degenhardt, Coffey, Moran, et al., 2007).

PARTIE 3 : DISCUSSION

Principales conclusions

Usage de cannabis et symptômes dépressifs

Une série d'études prospectives bien contrôlées soutient l'existence d'une association prospective modeste entre l'usage de cannabis à l'adolescence et des symptômes dépressifs subséquents. Cependant, d'autres études à large échelle n'ont pas trouvé une telle association. L'association semble plus robuste lorsque l'usage est régulier et/ou initié en jeune âge, bien que certains résultats fassent exception à cette conclusion. Il existe peu d'évidence concernant les mécanismes explicatifs susceptibles de sous-tendre cette association. Des effets neurotoxiques directs du cannabis sont possibles, mais ont peu de fondement empirique probant actuellement. La plupart des auteurs sont plutôt en faveur de l'existence de mécanismes médiatifs impliquant des conséquences psychosociales intermédiaires entre l'usage de cannabis et l'ajustement subséquent des jeunes, comme la faible réussite académique et occupationnelle.

Quelques résultats soutiennent un lien prospectif entre les symptômes dépressifs à l'adolescence et l'usage de cannabis subséquent, mais l'évidence empirique est globalement moins convaincante que celle concernant le lien prospectif inverse. La plupart des études les mieux contrôlées n'ont pas rapporté d'association après ajustement. Les travaux existants ont exclusivement testé des liens prospectifs directs, justifiés par un modèle d'automédication, mais il semble plausible que des mécanismes médiatifs sociaux puissent être impliqués.

La majorité des études recensées sont cohérentes avec un modèle de facteurs de risque communs. La plupart des études, transversales ou longitudinales, ayant analysé l'association entre l'usage de cannabis et les symptômes dépressifs dans une direction ou l'autre ont trouvé un lien considérablement atténué ou complètement éliminé après l'ajustement statistique pour des variables confondantes. Même dans les études les mieux contrôlées ayant identifié un impact à long terme de l'usage de cannabis, il demeure possible que l'omission de certaines variables de contrôle importantes puisse avoir mené à conclure à l'existence d'un lien qui était en réalité sous-tendu par des causes communes. Des études ciblées suggèrent que des facteurs individuels, en particulier des caractéristiques

de type externalisé (faible autocontrôle, problèmes de comportement), mais également une vulnérabilité génétique (Lynskey et al., 2004) et des facteurs environnementaux caractérisant un contexte d'exclusion sociale (Byrne et al., 2004) sont susceptibles de prédisposer aux deux manifestations. Ceci étant dit, il est à préciser que plusieurs études ont contrôlé pour des variables confondantes qui sont présumées comme telle et de manière concomitante à l'usage de drogues. Il demeure possible que plusieurs de ces facteurs représentent des médiateurs plutôt que des variables confondantes. Dans un tel cas, l'usage de cannabis pourrait jouer un rôle indirect par rapport aux symptômes ultérieurs et non représenter un corrélat sans importance étiologique. Il importe donc de considérer ces résultats avec la nuance appropriée.

Drogues de synthèse et symptômes dépressifs

Plusieurs études ont montré la présence de symptômes dépressifs élevés chez des usagers de MDMA et de méth/amphétamines. Cependant, comparativement à la littérature sur l'usage de cannabis, il est plus difficile de tirer des conclusions à propos de la nature du lien entre l'usage de drogues de synthèse et la symptomatologie dépressive. Les conclusions sont limitées en raison du fait que la plupart des études recensées ont été transversales, peu contrôlées et réalisées à partir de petits échantillons non représentatifs. Par ailleurs, peu d'études ont été menées auprès d'adolescents. Quelques rares études suggèrent la possibilité d'un lien prospectif entre l'usage de méth/amphétamines ou de MDMA et des symptômes dépressifs ultérieurs, mais les résultats sont relativement contradictoires et limités par des contraintes méthodologiques. Il est typiquement proposé qu'une neurotoxicité directe de ces drogues sur les systèmes sérotoninergique et dopaminergique, deux systèmes impliqués dans l'étiologie de la dépression, pourrait expliquer les liens prospectifs avancés. Cette hypothèse est cohérente avec la neurotoxicité démontrée du MDMA et des méth/amphétamines chez les animaux, particulièrement à des doses élevées et répétées, mais l'évidence chez les humains demeure encore mince.

Il existe peu de résultats empiriques soutenant un lien prospectif allant des symptômes dépressifs vers l'usage de drogues de synthèse, mis à part l'étude de Huizink et collègues (2006) ayant trouvé que les problèmes affectifs à l'enfance anticipaient l'usage de MDMA à l'âge adulte. Un mécanisme direct d'automédication, pharmacologiquement

plausible, est généralement avancé pour expliquer d'éventuelles associations. Ici encore, des mécanismes indirects n'ont pas été évoqués ou testés, mais mériteraient d'être explorés.

Enfin, comme dans le cas du cannabis, les études suggèrent globalement que les associations observées entre l'usage de drogues de synthèse et les symptômes dépressifs sont susceptibles d'être mieux expliquées par certaines variables confondantes, dont en particulier l'usage d'autres drogues et la présence de problèmes externalisés.

Considérations méthodologiques communes

La présente recension a permis de mettre en lumière certains enjeux méthodologiques liés à l'investigation des associations entre l'usage de cannabis et de drogues de synthèse et la symptomatologie dépressive. Ces enjeux sont brièvement résumés ici, notamment dans le but de servir à l'élaboration de recherches futures :

1) Mesures

La comparaison des résultats des différentes études est compliquée par le fait qu'une grande variété de mesures a été utilisée pour évaluer les symptômes dépressifs (diagnostics psychiatriques, différentes mesures continues, mesures avec ou sans point de coupure, etc.) et l'usage de drogues (usage seulement, fréquence d'usage, diagnostics psychiatriques de trouble de consommation, etc.) (Degenhardt et al., 2003; Sumnall & Cole, 2005). Autant que possible, il paraît préférable de ne pas simplement considérer des niveaux symptomatiques cliniques, mais également des symptômes de niveau sous-diagnostique. Les symptômes dépressifs sous-diagnostiques ont des implications souvent similaires à celles de la dépression clinique et sont fortement prédictifs d'un diagnostic de dépression futur (Gotlib, Lewinsohn, & Seeley, 1995; Keenan et al., 2008). Similairement, les usagers réguliers de drogues qui ne rencontrent pas tous les critères pour un diagnostic de trouble de consommation rencontrent souvent des problèmes significatifs par rapport à leur fonctionnement psychosocial (Eng, Schuckit, & Smith, 2003; Pollock & Martin, 1999). Par ailleurs, même un usage de substances illicites peu fréquent et intensif pourrait être lié à certaines conséquences négatives, ne serait-ce qu'en vertu du statut criminel de ces substances. Environ un adolescent sur dix rencontre des problèmes en devenir ou avérés pendant la période du secondaire (Dubé et al., 2009). Typiquement, les problèmes de consommation atteindront un sommet pendant les premières années de l'âge adulte.

D'autre part, la grande majorité des études recensées ont eu recours à des mesures auto-rapportées afin de mesurer les deux phénomènes d'intérêt. Même si la validité de ces mesures est soutenue par la littérature, il existe un risque que les participants ne rapportent pas adéquatement la réalité, par manque de capacité (ex : capacité d'introspection) ou par manque de volonté (ex : désir de cacher une consommation de substances). Les études futures gagneront, lorsque possible, à valider les mesures de consommation de drogues auto-rapportées par des mesures biologiques et à employer des entrevues cliniques pour évaluer la symptomatologie dépressive.

2) Taille et représentativité des échantillons

Une bonne proportion des études existantes ont eu recours à des échantillons de taille modeste, ce qui limite la capacité de détecter statistiquement des petits effets, et non représentatifs de la population générale, ce qui complexifie la comparaison et la généralisation des résultats. Ces limites s'appliquent en particulier à la majorité des études sur l'usage de drogues de synthèse, qui ont été réalisées à partir de petits échantillons ($n < 100$) de participants recrutés spécifiquement en fonction de leur usage de drogues, ce qui introduit un risque de biais d'auto-sélection et de variance restreinte. Des études à large échelle et représentatives de populations générales sont nécessaires afin de clarifier de manière convaincante la nature des associations entre l'usage de drogues et la symptomatologie dépressive.

3) Contrôle pour des hypothèses rivales dans l'établissement des liens prospectifs

Au moment d'établir des influences potentielles entre l'usage de drogues et la symptomatologie dépressive, il est nécessaire d'éliminer des hypothèses rivales pouvant mieux expliquer une association longitudinale entre les deux phénomènes. Certaines hypothèses rivales majeures reviennent fréquemment dans la littérature. La première est la *causalité inversée*, c'est-à-dire la possibilité qu'une association entre un risque et une conséquence (ex : un risque posé par les symptômes dépressifs vis-à-vis l'usage de drogues) reflète en réalité un impact antérieur de la conséquence sur le risque (i.e. une influence de l'usage de drogues sur les symptômes dépressifs). La deuxième est l'existence de *facteurs de risque communs* pouvant mieux expliquer les deux phénomènes. Des candidats à considérer avec une attention particulière incluent les caractéristiques de type

externalisé (faible autocontrôle, problèmes de comportement), les influences génétiques (Lynskey et al., 2004) et les facteurs liés au désavantage familial et social, tels que des conditions socioéconomiques précaires, l'exposition au stress chronique et la dysfonction familiale (Byrne et al., 2004). Dans le cas d'un lien plus spécifique de l'usage de cannabis ou de drogues de synthèse vers la symptomatologie dépressive, une troisième hypothèse rivale à considérer est l'*usage d'autres substances* (Arseneault et al., 2002; Degenhardt et al., 2003; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006a; Sumnall & Cole, 2005). Les usagers de drogues illicites consomment typiquement une grande variété de substances licites (tabac, alcool, etc.) et illicites (cannabis, drogues de synthèses, drogues dures, etc.) ayant toutes été associées d'une façon ou d'une autre à la symptomatologie dépressive. Départager l'influence d'une substance par rapport à une autre est une tâche complexe, qui ne peut probablement pas être réalisée parfaitement étant donnée la très forte cooccurrence des différents usages.

En l'absence d'un recours à des devis expérimentaux, la meilleure stratégie pour éliminer les hypothèses rivales consiste à contrôler statistiquement pour les facteurs dans des études observationnelles longitudinales réalisées à partir d'échantillons de grande taille, lesquelles permettent de tenir compte d'un grand nombre de facteurs. À ce stade, la majorité des études longitudinales n'ont pas adressé le problème de causalité inversée, ni d'autres hypothèses rivales de manière convaincante, autant pour l'usage de cannabis que pour l'usage de drogues de synthèse (Moore et al., 2007; Sumnall & Cole, 2005).

4) *Effets d'intoxication*

Il a été souligné que des liens longitudinaux de l'usage de substances vers la symptomatologie dépressive pourraient refléter des symptômes induits par l'usage proximal des individus, dont la consommation continue à travers le temps, et non de véritables impacts à long terme (Arseneault et al., 2002; Cole, Sumnall, & Wagstaff, 2002). Lorsque possible, il est donc préférable de recourir à des évaluations cliniques des symptômes dépressifs qui excluent explicitement les symptômes dus à l'usage récent de substances ou de recueillir des informations sur l'usage récent des participants afin de pouvoir prendre ce paramètre en considération lors des analyses. À partir d'échelles auto-rapportées, il a été suggéré de retirer les items pouvant être particulièrement influencés par l'usage proximal

de substances, en particulier les symptômes physiques tels que les perturbations du sommeil et de l'alimentation.

Considérations écologiques: tenir compte du contexte de vie

Un aspect fondamental de la recherche développementale consiste à tenir compte du milieu de vie dans lequel grandissent les individus. Bronfenbrenner (1979) a depuis longtemps introduit l'importance de conceptualiser le développement individuel à l'intérieur de multiples contextes de vie proximaux et distaux. Un enjeu de premier plan dans la littérature psychosociale concerne le développement des jeunes en milieux défavorisés. Ces jeunes sont typiquement confrontés à une adversité particulière et ont souvent un accès limité à des solutions adaptées pour faire face à cette adversité. La recherche ayant porté une attention particulière à ces jeunes met en évidence l'importance de considérer les particularités développementales propres à ces populations (ex : Elliott et al., 2009). Dans cette optique, il est légitime de se demander si les mécanismes évoqués ici diffèrent pour les jeunes de milieux défavorisés par rapport à ceux retrouvés chez des jeunes de milieux plus favorisés et, le cas échéant, quelle est la nature de cette différence : s'agit-il d'une différence d'exposition, de quantité ou même une différence qualitative?

Il existe assez peu d'information permettant de répondre à cette question complexe. Certaines pistes de réflexion peuvent toutefois nourrir des hypothèses futures et méritent d'être évoquées ici. La littérature générale montre que les jeunes de milieux défavorisés sont exposés à un amalgame de conditions sociales défavorables (stress, désorganisation, accès limité à des services, normes sociales favorisant la déviance, écart entre désirs et capacité de les réaliser, etc.). Des comportements dits déviants comme la consommation de substances et des problèmes de santé mentale peuvent être plus importants dans ces milieux qu'en milieux favorisés suite à une exposition plus importante à certains facteurs de risque généraux (ex : stress) ou une exposition plus spécifique à des facteurs de risque plus rares (ex : violence observée). Dans la même logique, il est plausible de s'attendre à ce que l'appartenance à des milieux défavorisés puisse également exacerber le lien entre différents problèmes individuels à travers le temps. Par exemple, un jeune aux prises avec des symptômes dépressifs en milieu défavorisé peut se retrouver face à moins d'alternatives de *coping* adaptées étant donné un accès restreint à des services publics et des adultes significatifs dans son entourage et à davantage de solutions de *coping* inadaptées, en raison d'une exposition plus importante à des modèles consommateurs et délinquants. De ce point de vue, l'on peut s'attendre à 1) retrouver davantage de consommation de substances et de symptômes dépressifs élevés en milieu

défavorisé qu'en milieu favorisé et 2) retrouver une exacerbation accrue de ces problèmes à travers le temps.

Or, les résultats empiriques provenant d'études ayant porté plus spécifiquement sur la consommation de substances et/ou la symptomatologie dépressive chez les adolescents sont plus équivoques. Premièrement, certaines études ont montré davantage de consommation de substances chez les adolescents en milieu favorisé qu'en milieu défavorisé (Hanson et al., 2007; Luthar et al., 1998). Certains facteurs de risque plus spécifiques aux milieux favorisés, tels que la pression de performance et de réussite (Luthar et al., 1997, 1999), pourraient sous-tendre ces résultats. Deuxièmement, certaines études ont aussi observé que le lien entre la détresse psychologique et la consommation de substances était plus prononcé en milieu favorisé qu'en milieu défavorisé (Luthar et al., 1999; Way et al., 1994). L'explication proposée par les auteurs de ces études est que les problèmes de consommation sont possiblement davantage sous-tendus par des facteurs sociaux en milieu défavorisé et par des facteurs individuels en milieu favorisé, où les conditions socio-environnementales sont plus favorables.

Il demeure encore difficile de déterminer dans quelle mesure les associations discutées dans cet article sont susceptibles de s'appliquer autant aux milieux défavorisés qu'aux milieux favorisés. La recherche future devra accorder une attention plus particulière aux populations de jeunes en milieux défavorisés et autant que possible, chercher à comparer empiriquement les modèles évoqués ici dans des populations provenant de contextes différents.

Pistes pour la recherche future

Dans le cas du lien entre l'usage de cannabis et les symptômes dépressifs, la littérature scientifique comprend maintenant une pléiade d'études longitudinales ayant examiné l'existence de liens prospectifs dans un sens et/ou dans l'autre. Plusieurs des meilleurs échantillons prospectifs et représentatifs de populations générales disponibles ont été mis à contribution. La tâche pour la recherche future sera d'aller au-delà des simples associations et de mettre à jour les mécanismes à l'origine de ces associations. Des études incluant des mesures physiologiques seront utiles pour tester d'éventuels mécanismes de neurotoxicité pouvant relier l'usage de cannabis à la symptomatologie dépressive. Des études longitudinales sur plusieurs temps de mesure seront nécessaires afin d'explorer des mécanismes médiateurs indirects impliquant des facteurs psychosociaux. D'autres avenues

de recherche pertinentes incluent l'exploration de facteurs modérateurs, pouvant contribuer à expliquer la variabilité des résultats retrouvés dans la littérature, et l'étude de patrons de cooccurrence entre l'usage de cannabis et les symptômes dépressifs, ce qui peut fournir une information directe sur d'éventuels mécanismes étiologiques communs.

Pour ce qui est des drogues de synthèse (MDMA, amphétamines), la littérature scientifique naissante suggère l'existence d'associations avec la symptomatologie dépressive, mais il demeure impossible de statuer sur leur nature exacte, et encore moins de les généraliser compte tenu de la nature non représentative de la plupart des échantillons utilisés jusqu'à maintenant. Des études prospectives à large échelle bien contrôlées, en particulier chez les adolescents, demeurent une priorité afin de contourner les limites méthodologiques existantes et d'établir des relations de risque plus robustes.

Dans un autre registre, il importe de continuer à analyser les résultats d'études d'intervention auprès de consommateurs et de jeunes dépressifs, qui offrent une façon différente d'analyser l'association entre deux phénomènes en montrant que la diminution d'un symptôme peut entraîner la diminution d'un autre symptôme (ou comportement). Ces études n'ont pas été recensées, mais représentent un complément important aux études longitudinales. Une méta-analyse récente suggère que le fait de traiter un trouble dépressif peut être associé à une réduction de la consommation de cannabis (Baker et al., 2010). L'étude suggère que dans des cas de troubles dépressifs, il faut traiter les symptômes psychologiques pour faire diminuer l'usage de cannabis, et non seulement cibler l'usage par des stratégies brèves. Il existe aussi une évidence pour l'effet inverse : une autre méta-analyse montre qu'un traitement pharmacologique efficace de la dépression peut aider à diminuer l'usage de substances (Nunes & Levin, 2004).

CONCLUSION

Suite à un accroissement marqué du nombre d'études sur le sujet, la compréhension de la nature des associations reliant l'usage de cannabis et de drogues de synthèse à la symptomatologie dépressive a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. Cependant, les résultats retrouvés dans la littérature ne sont pas complètement cohérents et interprétables à ce jour. D'autres recherches longitudinales seront nécessaires afin de répondre à plusieurs questions résiduelles. Les retombées de ces études joueront une part déterminante dans la poursuite des efforts visant à réduire les conséquences individuelles et communes liées à l'usage de drogues illicites et aux symptômes dépressifs.

RÉFÉRENCES

- Agosti, V., & Levin, F. R. (2006). The effects of alcohol and drug dependence on the course of depression. *Am J Addict*, *15*(1), 71-75. doi: 10.1080/ 10550490500419102
- Alati, R., Kinner, S. A., Hayatbakhsh, M. R., Mamun, A. A., Najman, J. M., & Williams, G. M. (2008). Pathways to ecstasy use in young adults: Anxiety, depression or behavioural deviance? *Drug and Alcohol Dependence*, *92*(1-3), 108-115. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.07.007>
- Armstrong, T. D., & Costello, E. J. (2002). Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *J Consult Clin Psychol*, *70*(6), 1224-1239.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, *325*(7374), 1212-1213.
- Aseltine, R. H., Jr., Gore, S., & Colten, M. E. (1998). The co-occurrence of depression and substance abuse in late adolescence. *Dev Psychopathol*, *10*(3), 549-570.
- Baker, A.L., Hides, L., & Lubman, D.I. (2010). Treatment of cannabis use among with people with psychotic and depressive disorders: A systematic review. *J Clin Psychiatry*. *71*(3), 247-254.
- Bardone, A. M., Moffitt, T. E., Caspi, A., Dickson, N., Stanton, W. R., & Silva, P. A. (1998). Adult physical health outcomes of adolescent girls with conduct disorder, depression, and anxiety. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *37*(6), 594-601. doi: 10.1097/00004583-199806000-00009
- Bovasso, G. B. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry*, *158*(12), 2033-2037.
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Brook, D. W., Brook, J. S., Zhang, C., Cohen, P., & Whiteman, M. (2002). Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(11), 1039-1044.

- Buchert, R., Thomasius, R., Wilke, F., Petersen, K., Nebeling, B., Obrocki, J., . . . Clausen, M. (2004). A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry*, *161*(7), 1181-1189.
- Byrne, P., Jones, S., & Williams, R. (2004). The association between cannabis and alcohol use and the development of mental disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, *17*(4), 255-261.
- Caron, C., & Rutter, M. (1991). Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry*, *32*(7), 1063-1080.
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*, *28*(1), 62-77. doi: 10.1016/j.dr.2007.08.003
- Catalano, R., & Hawkins, J. D. (1996). The social development model: A theory of antisocial behavior. In J. D. Hawkins (Ed.), *Delinquency and crime: Current theories* (pp. 49–197). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Chen, C.-Y., Wagner, F. A., & Anthony, J. C. (2002). Marijuana use and the risk of major depressive episode: Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *37*(5), 199-206. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-002-0541-z>
- Cheung, J. T. W., Mann, R. E., Ialomiteanu, A., Stoduto, G., Chan, V., Ala-Leppilampi, K., & Rehm, J. (2010). Anxiety and mood disorders and cannabis use. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, *36*(2), 118-122.
- Cicchetti, D., & Cohen, D. (2006). *Developmental psychopathology: Theory and method* (Vol. 1, 2nd ed.). New York: Wiley.
- Clemens, K. J., McGregor, I. S., Hunt, G. E., & Cornish, J. L. (2007). MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev*, *26*(1), 9-15. doi: 10.1080/09595230601036945
- Cole, J. C., Sumnall, H. R., & Wagstaff, G. F. (2002). Methodological problems with ecstasy and the SCL-90. *Psychopharmacology (Berl)*, *162*(2), 215-217. doi: 10.1007/s00213-002-1108-0
- Cooper, M. L., Russell, M., Skinner, J. B., Frone, M. R., & Mudar, P. (1992). Stress and alcohol use: moderating effects of gender, coping, and alcohol expectancies. *J Abnorm Psychol*, *101*(1), 139-152.

- Cornelius, J. R., & Clark, D. B. (2008). Depressive disorders and adolescent substance use disorders. In Y. Kaminer & Bukstein (Eds.), *Adolescent Substance Abuse: Psychiatric Comorbidity and High Risk Behaviors* (pp. 501). New York: Routledge.
- Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. Keynote address. *Ann N Y Acad Sci*, *1021*, 1-22. doi: 10.1196/annals.1308.001
- Daumann, J., Hensen, G., Thimm, B., Rezk, M., Till, B., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology (Berl)*, *173*(3-4), 398-404. doi: 10.1007/s00213-003-1719-0
- de Graaf, R., Radovanovic, M., van Laar, M., Fairman, B., Degenhardt, L., Aguilar-Gaxiola, S., et al. (2010). Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology*, *172*(2), 149-159.
- de Win, M. M. L., Schilt, T., Reneman, L., Vervaeke, H., Jager, G., Dijkink, S., . . . van den Brink, W. (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking: a prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology*, *20*(2), 226-235.
- Degenhardt, L., Coffey, C., Carlin, J. B., Moran, P., & Patton, G. C. (2007). Who are the new amphetamine users? A 10-year prospective study of young Australians. *Addiction*, *102*(8), 1269-1279. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01906.x
- Degenhardt, L., Coffey, C., Carlin, J. B., Swift, W., Moore, E., & Patton, G. C. (2010). Outcomes of occasional cannabis use in adolescence: 10-year follow-up study in Victoria, Australia. *British Journal of Psychiatry*, *196*, 290-295.
- Degenhardt, L., Coffey, C., Moran, P., Carlin, J. B., & Patton, G. C. (2007). The predictors and consequences of adolescent amphetamine use: findings from the Victoria Adolescent Health Cohort Study. *Addiction*, *102*(7), 1076-1084. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01839.x
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001). The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey

- of Mental Health and Well-Being. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, 36(5), 219-227.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98(11), 1493-1504.
- Dubé, G., et al. (2009). *Enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu chez les élèves du secondaire, 2008*. Québec: Institut de la Statistique du Québec (ISQ).
- Elliott, D.S. & Menard, S. (Eds.) (2009). *Good Kids from Bad Neighborhoods: Successful Development in Social Context*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Embry, D., Hankins, M., Biglan, A., & Boles, S. (2009). Behavioral and social correlates of methamphetamine use in a population-based sample of early and later adolescents. *Addictive Behaviors*, 34(4), 343-351.
- Eng, M. Y., Schuckit, M. A., & Smith, T. L. (2003). A five-year prospective study of diagnostic orphans for alcohol use disorders. *J Stud Alcohol*, 64(2), 227-234.
- Essau, C. A., & Chang, W. C. (2009). Epidemiology, comorbidity, and course of adolescent depression. In C. A. Essau (Ed.), *Treatment of adolescent depression: Theory and practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Falck, R. S., Wang, J., & Carlson, R. G. (2008). Depressive symptomatology in young adults with a history of MDMA use: a longitudinal analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 22(1), 47-54.
- Fallu, J. S., Brière, F. N., Descheneaux, A., Keegan, V., Maguire, J., Chabot, A., & Gagnon, V. (2008). *Consommation d'amphétamines chez les adolescents et les adolescentes : étude des facteurs associés avec centration sur les différences entre les sexes. État de la situation, recension des écrits et résultats de groupes sonde*. Montréal, Qc: GRIP Montréal.
- Fergusson, D. M., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*, 97(9), 1123-1135. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00103.x>
- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*, 92(3), 279-296.
- Fergusson, D. M., Lynskey, M. T., & Horwood, L. J. (1996). The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psychol*, 24(4), 499-512.

- Gagnon, V., Fallu, J. S., Briere, F. N., & Janosz, M. (2011). Initiation de la consommation d'ecstasy chez les adolescents québécois à la fin du secondaire : Influences proximales et distales. *Can J Psychiatry, 56*(1), 62-70.
- Galaif, E. R., Chou, C.-P., Sussman, S., & Dent, C. W. (1998). Depression, Suicidal Ideation, and Substance Use Among Continuation High School Students. *Journal of Youth and Adolescence, 27*(3), 275-299. doi: 10.1023/a:1022898919257
- Georgiades, K., & Boyle, M. H. (2007). Adolescent tobacco and cannabis use: Young adult outcomes from the Ontario Child Health Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48*(7), 724-731. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01740.x>
- Gotlib, I. H., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1995). Symptoms versus a diagnosis of depression: differences in psychosocial functioning. *J Consult Clin Psychol, 63*(1), 90-100.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006a). The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *Journal of Psychopharmacology, 20*(2), 188-193. doi: 10.1177/0269881106059939
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006b). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction, 101*(3), 348-361. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01314.x
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2009). Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci, 11*(3), 305-317.
- Green, B. E., & Ritter, C. (2000). Marijuana use and depression. *J Health Soc Behav, 41*(1), 40-49.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Current Opinion in Psychiatry, 20*(4), 393-397.
- Hanson, M.D. & Chen, E. (2007). Socioeconomic status and health behaviors in adolescence: A review of the literature. *Journal of Behavioral Medicine, 30*, 263-285.
- Harder, V. S., Morral, A. R., & Arkes, J. (2006). Marijuana use and depression among adults: Testing for causal associations. *Addiction, 101*(10), 1463-1472. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01545.x

- Harder, V. S., Stuart, E. A., & Anthony, J. C. (2008). Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses. *American Journal of Epidemiology*, *168*(6), 592-601.
- Harmer, C. J. (2008). Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology*, *55*(6), 1023-1028. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.036
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Bor, W., & Williams, G. M. (2009). Predictors of young adults' amphetamine use and disorders: A prospective study. *Drug and Alcohol Review*, *28*(3), 275-283. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00032.x
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *46*(3), 408-417.
- Hirschi, T. (1969). *Causes of delinquency*. Berkeley, CA: University of California Press.
- Holden, R. J., & Pakula, I. (1998). Marijuana, stress and suicide: a neuroimmunological explanation. *Aust N Z J Psychiatry*, *32*(3), 465-466.
- Huizink, A. C., Ferdinand, R. F., van der Ende, J., & Verhulst, F. C. (2006). Symptoms of anxiety and depression in childhood and use of MDMA: prospective, population based study. *BMJ*, *332*(7545), 825-828.
- Jaycox, L. H., Stein, B. D., Paddock, S., Miles, J. N., Chandra, A., Meredith, L. S., . . . Burnam, M. A. (2009). Impact of teen depression on academic, social, and physical functioning. *Pediatrics*, *124*(4), e596-605. doi: 10.1542/peds.2008-3348
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2011). *Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2010*. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan.
- Kandel, D. B., & Davies, M. (1986). Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, *43*(3), 255-262.
- Kandel, D. B., Davies, M., Karus, D., & Yamaguchi, K. (1986). The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. An overview. *Arch Gen Psychiatry*, *43*(8), 746-754.
- Kandel, D. B., Johnson, J. G., Bird, H. R., Canino, G., Goodman, S. H., Lahey, B. B., . . . Schwab-Stone, M. (1997). Psychiatric disorders associated with substance use among children and adolescents: findings from the Methods for the Epidemiology

- of Child and Adolescent Mental Disorders (MECA) Study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25(2), 121-132.
- Keenan, K., Hipwell, A., Feng, X., Babinski, D., Hinze, A., Rischall, M., & Henneberger, A. (2008). Subthreshold symptoms of depression in preadolescent girls are stable and predictive of depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(12), 1433-1442. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181886eab
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., . . . Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51(1), 8-19.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142(11), 1259-1264.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4(5), 231-244. doi: 10.3109/10673229709030550
- King, C. A., Ghaziuddin, N., McGovern, L., Brand, E., Hill, E., & Naylor, M. (1996). Predictors of comorbid alcohol and substance abuse in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(6), 743-751. doi: 10.1097/00004583-199606000-00014
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clin Psychol Rev*, 18(7), 765-794.
- Lieb, R., Schuetz, C. G., Pfister, H., von Sydow, K., & Wittchen, H.-U. (2002). Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug and Alcohol Dependence*, 68(2), 195-207. doi: 10.1016/s0376-8716(02)00190-4
- Link, B. G., & Phelan, J. (1995). Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav, Spec No*, 80-94.
- Luthar, S.S. & Cushing, G. (1997). Substance Use and Personal Adjustment Among Disadvantaged Teenagers: A Six-Month Prospective Study. *Journal of Youth and Adolescence*, 26(3), 353-372.
- Luthar, S. S., & D'Avanzo, K. (1999). Contextual factors in substance use: A study of suburban and inner-city adolescents. *Development & Psychopathology*, 11, 845-867.

- Lynskey, M. T., Glowinski, A. L., Todorov, A. A., Bucholz, K. K., Madden, P. A., Nelson, E. C., . . . Heath, A. C. (2004). Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(10), 1026-1032. doi: 10.1001/archpsyc.61.10.1026
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M., Hickman, M., . . . Davey Smith, G. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*, *363*(9421), 1579-1588. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16200-4
- Mallin, R., Slott, K., Tumblin, M., & Hunter, M. (2002). Detection of substance use disorders in patients presenting with depression. *Subst Abus*, *23*(2), 115-120.
- Marmorstein, N. R., & Iacono, W. G. (2011). Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addict Behav*, *36*(7), 773-776. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.02.006
- Marmorstein, N. R., White, H., Chung, T., Hipwell, A., Stouthamer-Loeber, M., & Loeber, R. (2010). Associations between first use of substances and change in internalizing symptoms among girls: Differences by symptom trajectory and substance use type. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *39*(4), 545-558. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15374416.2010.486325>
- Martin-Santos, R., Torrens, M., Poudevida, S., Langohr, K., Cuyas, E., Pacifici, R., . . . de la Torre, R. (2010). 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addiction Biology*, *15*(1), 15-22.
- Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2010). Developmental cascades. *Dev Psychopathol*, *22*(3), 491-495. doi: 10.1017/s0954579410000222
- McGee, R., Williams, S., Poulton, R., & Moffitt, T. (2000). A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction*, *95*(4), 491-503. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.9544912.x>
- Medina, K. L., Nagel, B. J., Park, A., McQueeney, T., & Tapert, S. F. (2007). Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *48*(6), 592-600. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01728.x>
- Merikangas, K. R., Zhang, H., Avenevoli, S., Acharyya, S., Neunschwander, M., & Angst, J. (2003). Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective

- community study: the Zurich Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*, 60(10), 993-1000. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.993
- Monshouwer, K., Van Dorsselaer, S., Verdurmen, J., Bogt, T. T., De Graaf, R., & Vollebergh, W. (2006). Cannabis use and mental health in secondary school children. Findings from a Dutch survey. *British Journal of Psychiatry*, 188, 148-153.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319-328. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61162-3
- Needham, B. L. (2007). Gender differences in trajectories of depressive symptomatology and substance use during the transition from adolescence to young adulthood. *Soc Sci Med*, 65(6), 1166-1179. doi: 10.1016/j.socscimed.2007.04.037
- Nunes, E. V., & Levin, F.R. (2004). Treatment of Depression in Patients With Alcohol or Other Drug Dependence: A Meta-analysis. *JAMA*, 291(15), 1887-1896.
- Oland, A. A., & Shaw, D. S. (2005). Pure versus co-occurring externalizing and internalizing symptoms in children: the potential role of socio-developmental milestones. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 8(4), 247-270. doi: 10.1007/s10567-005-8808-z
- Olvera, R. L., Bearden, C. E., Velligan, D. I., Almasy, L., Carless, M. A., Curran, J. E., . . . Glahn, D. C. (2011). Common genetic influences on depression, alcohol, and substance use disorders in Mexican-American families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. doi: 10.1002/ajmg.b.31196
- Otten, R., Barker, E. D., Maughan, B., Arseneault, L., & Engels, R. C. M. E. (2010). Self-control and its relation to joint developmental trajectories of cannabis use and depressive mood symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(3), 201-208. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.06.007
- Parker, G., & Brotchie, H. (2010). Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression? *Acta Psychiatr Scand*, 121(4), 308-314. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01434.x
- Parrott, A. C. (2007). The psychotherapeutic potential of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an evidence-based review. *Psychopharmacology*, 191(2), 181-193. doi: 10.1007/s00213-007-0703-5

- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*, *325*(7374), 1195-1198.
- Pedersen, W. (2008). Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *118*(5), 395-403. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01259.x>
- Pedersen, W., & Skrandal, A. (1999). Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction*, *94*(11), 1695-1706.
- Petraitis, J., Flay, B. R., & Miller, T. Q. (1995). Reviewing theories of adolescent substance use: organizing pieces in the puzzle. *Psychol Bull*, *117*(1), 67-86.
- Pluddemann, A., Flisher, A. J., McKetin, R., Parry, C., & Lombard, C. (2010). Methamphetamine use, aggressive behavior and other mental health issues among high-school students in Cape Town, South Africa. *Drug & Alcohol Dependence*, *109*(1-3), 14-19.
- Pollock, N. K., & Martin, C. S. (1999). Diagnostic orphans: adolescents with alcohol symptom who do not qualify for DSM-IV abuse or dependence diagnoses. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 897-901.
- Poulin, C., Hand, D., Boudreau, B., & Santor, D. (2005). Gender differences in the association between substance use and elevated depressive symptoms in a general adolescent population. *Addiction*, *100*(4), 525-535. doi: [10.1111/j.1360-0443.2005.01033.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01033.x)
- Rao, U. (2006). Links between depression and substance abuse in adolescents: neurobiological mechanisms. *Am J Prev Med*, *31*(6 Suppl 1), S161-174. doi: [10.1016/j.amepre.2006.07.002](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.07.002)
- Rao, U., & Chen, L. A. (2008). Neurobiological and psychosocial processes associated with depressive and substance-related disorders in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*, *1*(1), 68-80.
- Rao, U., & Chen, L. A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(1), 45-62.
- Rao, U., Daley, S. E., & Hammen, C. (2000). Relationship between depression and substance use disorders in adolescent women during the transition to adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *39*(2), 215-222. doi: [10.1097/00004583-200002000-00022](https://doi.org/10.1097/00004583-200002000-00022)

- Rao, U., Hammen, C. L., & Poland, R. E. (2009). Mechanisms underlying the comorbidity between depressive and addictive disorders in adolescents: interactions between stress and HPA activity. *Am J Psychiatry*, *166*(3), 361-369. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030412
- Rao, U., Ryan, N. D., Dahl, R. E., Birmaher, B., Rao, R., Williamson, D. E., & Perel, J. M. (1999). Factors associated with the development of substance use disorder in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *38*(9), 1109-1117. doi: 10.1097/00004583-199909000-00014
- Repetto, P. B., Zimmerman, M. A., & Caldwell, C. H. (2008). A longitudinal study of depressive symptoms and marijuana use in a sample of inner-city African Americans. *Journal of Research on Adolescence*, *18*(3), 421-447. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-7795.2008.00566.x>
- Rey, J. M., Martin, A., & Krabman, P. (2004). Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *43*(10), 1194-1205.
- Rey, J. M., Sawyer, M. G., Raphael, B., Patton, G. C., & Lynskey, M. (2002). Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 216-221.
- Richardson, T. (2010). Cannabis use and mental health: a review of recent epidemiological research. *International Journal of Pharmacology*, *6*(6), 796-807. doi: 10.3923/ijp.2010.796.807
- Riggs, P. D., Baker, S., Mikulich, S. K., Young, S. E., & Crowley, T. J. (1995). Depression in substance-dependent delinquents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *34*(6), 764-771. doi: 10.1097/00004583-199506000-00017
- Rodriguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A., & Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*, *40*(1), 2-14. doi: 10.1093/alcalc/agh110
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1996). Psychiatric comorbidity with problematic alcohol use in high school students. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *35*(1), 101-109. doi: 10.1097/00004583-199601000-00018
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2004). Relationship between ecstasy use and depression: a study controlling for poly-drug use. *Psychopharmacology (Berl)*, *173*(3-4), 411-417. doi: 10.1007/s00213-003-1705-6

- Rutherford, H. J. V., Mayes, L. C., & Potenza, M. N. (2010). Neurobiology of Adolescent Substance Use Disorders: Implications for Prevention and Treatment. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 19(3), 479-492.
- Rutter, M., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(3-4), 226-261. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01557.x
- Sarkar, S., & Schmued, L. (2010). Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview. *Curr Pharm Biotechnol*, 11(5), 460-469.
- Sattah, M. V., Supawitkul, S., Dondero, T. J., Kilmarx, P. H., Young, N. L., Mastro, T. D., et al. (2002). Prevalence of and risk factors for methamphetamine use in northern Thai youth: results of an audio-computer-assisted self-interviewing survey with urine testing. *Addiction*, 97(7), 801-808.
- Schneider, M. (2008). Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*, 13(2), 253-263. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00110.x
- Steinkellner, T., Freissmuth, M., Sitte, H. H., & Montgomery, T. (2011). The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine. *Biol Chem*, 392(1-2), 103-115. doi: 10.1515/bc.2011.016
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2005). Overview of findings from the 2004 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA).
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2010). *Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings*. Rockville, MD.: Office of Applied Studies (NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings).
- Sumnall, H. R., & Cole, J. C. (2005). Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 19(1), 84-92. doi: 10.1177/0269881105048901
- Sutcliffe, C. G., German, D., Sirojnj, B., Latkin, C., Aramrattana, A., Sherman, S. G., & Celentano, D. D. (2009). Patterns of methamphetamine use and symptoms of

- depression among young adults in northern Thailand. *Drug & Alcohol Dependence*, 101(3), 146-151.
- Swendsen, J. D., & Merikangas, K. R. (2000). The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*, 20(2), 173-189.
- Thomasius, R., Petersen, K., Buchert, R., Andresen, B., Zapletalova, P., Wartberg, L., . . . Schmoltdt, A. (2003). Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology*, 167(1), 85-96. doi: 10.1007/s00213-002-1383-9
- van Laar, M., van Dorsselaer, S., Monshouwer, K., & de Graaf, R. (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*, 102(8), 1251-1260.
- Way, N., Stauber, H. Y., Nakkula, M. J., & London, P. (1994). Depression and substance use in two divergent high school cultures: A quantitative and qualitative analysis. *Journal of Youth and Adolescence*, 23, 331-357.
- Whitmore, E. A., Mikulich, S. K., Thompson, L. L., Riggs, P. D., Aarons, G. A., & Crowley, T. J. (1997). Influences on adolescent substance dependence: conduct disorder, depression, attention deficit hyperactivity disorder, and gender. *Drug Alcohol Depend*, 47(2), 87-97.
- Windle, M., & Wiesner, M. (2004). Trajectories of marijuana use from adolescence to young adulthood: predictors and outcomes. *Development & Psychopathology*, 16(4), 1007-1027.
- Wittchen, H.-U., Frohlich, C., Behrendt, S., Gunther, A., Rehm, J., Zimmermann, et al. (2007). Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 88, S60-S70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.013>

ANNEXES

Annexe A : Stratégie de recherche documentaire

Les 3 regroupements thématiques

1. Symptômes dépressifs:

Mots-clé: (depress\$ or internali\$ or mood or affect\$).ti,id,hw,kf,kw,sh.

2. Usage de drogues illicites:

Cannabis

Mots-clé : (Cannabis or marijuana or pot or thc or hasch\$).ti,id,hw,kf,kw,sh.

Drogues de synthèse

Mots-clé: (synthetic drug\$ or club drug\$ or ecstasy or MDMA or amphet\$ or speed or methamphet\$ or meth). ti,id,hw,kf,kw,sh.

3. Adolescence:

Mots-clé: (adolescenc\$ or teen\$ or youth\$). ti,id,hw,kf,kw,sh.

+

Limites des bases de données: Medline ("adolescent (13 to 18 years)" ou 200 adolescence <age 13 to 17 yrs>); PsychInfo ("adolescence <13 to 17 years>")

Combinaison des regroupements

Les regroupements 1 et 2 ont d'abord été croisés ensemble, de sorte à ce que soient seulement ciblées les études portant à la fois sur la symptomatologie dépressive et l'usage de cannabis et/ou de drogues de synthèse. Pour limiter la recension aux études portant sur les adolescents, une double stratégie a été utilisée: l'ensemble à la jonction des regroupements 1 et 2 a été croisé avec les mots-clé reliés à l'adolescence et, séparément, a été circonscrit par les limites disponibles dans *Medline* et *PsychInfo*. Les résultats dérivés de ces deux stratégies ont été conservés. Pour l'usage de cannabis, 128 articles ont été obtenus par les bases de données et 36 articles ont été ajoutés par cascade pour un total de 164 articles. Pour l'usage de drogues de synthèse, 63 articles ont été obtenus par les bases de données et 12 ont été ajoutés par cascade pour un total de 75 articles. Les articles les plus importants sont cités dans cet article.

PRÉSENTATION DES ÉTUDES EMPIRIQUES DE LA THÈSE

La section empirique de cette thèse vise l'avancement des connaissances concernant la nature de l'association entre la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites. Cette section contient deux études, présentées en anglais sous forme d'articles. Ces études ont été élaborées en fonction des limites des connaissances existantes et des enjeux méthodologiques identifiés dans la recension précédente. Elles ont été réalisées à partir de l'échantillon longitudinal tiré de l'évaluation de la Stratégie d'Intervention Agir Autrement (SIAA), comprenant des adolescents québécois suivis annuellement pendant les cinq années de l'école secondaire.

- **L'étude 1** analyse l'existence de liens prospectifs bidirectionnels entre l'usage de cannabis et la symptomatologie dépressive du début à la fin du secondaire. La nouveauté principale de l'étude consiste en l'examen de mécanismes psychosociaux pouvant relier les deux phénomènes impliquant l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs, ainsi que l'attachement à l'école. Ces mécanismes ont été évoqués dans la littérature, mais n'ont jamais été testés empiriquement jusqu'à maintenant.
- **L'étude 2** considère le lien prospectif entre l'usage des deux drogues de synthèse les plus prévalentes chez les adolescents, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*), et les symptômes dépressifs subséquents. Cette étude constitue l'un des premiers tests empiriques de l'hypothèse de conséquences négatives de l'usage de drogues de synthèse sur la symptomatologie dépressive à partir d'une population générale d'adolescents et d'une méthodologie longitudinale. Le lien inverse des symptômes dépressifs vers l'usage de ces drogues n'est pas évalué, étant donné que des travaux antérieurs conduits à partir de l'échantillon utilisé dans cette thèse ont conclu à l'absence d'un tel lien (Fallu et al., 2008; Gagnon et al., 2011).

Dans les deux études, l'indépendance des liens prospectifs est évaluée en contrôlant pour une série de variables confondantes individuelles (ex : problèmes externalisés) et contextuelles (ex : relations familiales problématiques), ce que la plupart des études n'ont pas fait jusqu'à maintenant, en particulier dans le cas des drogues de synthèse. Étant donné que la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues sont des comportements qui

varient à plusieurs niveaux entre garçons et filles, les deux études testent aussi pour la modération par le sexe.

En termes de cadre conceptuel, la présente thèse s'inscrit dans l'approche de psychopathologie développementale couramment utilisée dans le champ de l'étiologie de la consommation de substances et de la dépression (Cicchetti & Toth, 2009; Glantz, 2010), qui intègre des grands concepts provenant d'autres macrothéories comme le modèle écologique (Bronfenbrenner, 1979), le modèle transactionnel (Sameroff, 2009) et le modèle biopsychosocial (Engel, 1977). De manière générale, l'approche de psychopathologie développementale suggère qu'un comportement peut être influencé par une multitude de facteurs à plusieurs niveaux, du biologique au macrosocial, interagissant de manière complexe et dynamique à travers le temps (effets additifs, interactifs, réciproques, etc.) (Cicchetti & Cohen, 2006). Ces facteurs ont des effets probabilistes plutôt que déterministes et leur action peut être non spécifique, dans la mesure où plusieurs conséquences peuvent découler d'un même mécanisme étiologique (multifinalité) et qu'une même conséquence peut être anticipée par plusieurs mécanismes différents (équifinalité) (Cicchetti & Cohen, 2006). Dans cette optique, les deux études de la thèse font l'analyse d'une dynamique de « risque » complexe à travers le développement - et non de causes uniques, statiques et absolues - dans laquelle un comportement peut adopter de multiples statuts, se retrouvant tour à tour une conséquence et un risque par rapport à d'autres sphères d'adaptation.

Survol de la méthodologie

Échantillon

L'information utilisée dans cette thèse provient de participants faisant partie d'un échantillon tiré de l'évaluation des effets de la Stratégie d'Intervention Agir Autrement (SIAA), un programme de prévention visant à améliorer la réussite éducative des jeunes en milieu défavorisé (Janosz et al., 2010). La SIAA touchait l'ensemble des écoles du Québec ($n = 197$) appartenant aux trois grades les plus élevés (8, 9, 10) sur l'indice de défavorisation utilisé par le Ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports (MELS). L'évaluation de la stratégie a reposé sur 66 écoles sélectionnées au hasard à l'intérieur d'une stratification effectuée en fonction de la langue d'enseignement (anglais ou français),

la taille (petite, moyenne, grande) et la localisation géographique des écoles (métropole, en ville, milieu rural). De la sorte, quatorze (22%) des écoles échantillonnées de la Stratégie étaient situées en métropole, 37 (56%) étaient situées en ville et 14 (21%) étaient situées en milieu rural. Trente-neuf (59%) étaient de grande taille, comptant 500 élèves et plus, 16 (24%) étaient de taille moyenne et 11 (17%) étaient de petite taille (moins de 150 élèves). En comparaison avec les 197 écoles de la Stratégie complète, les écoles en métropole ont été légèrement sous-représentées au sein de l'échantillon de l'évaluation par rapport aux écoles en milieu rural et les grandes écoles ont été légèrement surreprésentées par rapport aux petites et moyennes écoles. La distribution des écoles en fonction de leur taille et de leur localisation géographique n'était pas indépendante, puisque les petites écoles se concentraient en milieu rural et les écoles de Montréal étaient presque toutes de grande taille. Ceci dit, des tests statistiques montrent que les écoles échantillonnées étaient représentatives de l'ensemble des écoles SIAA en ce qui concerne la langue d'enseignement, le statut socioéconomique de l'école, la stabilité des enseignants, la proportion de garçons et la diversité des programmes qui y étaient offerts (Janosz et al., 2010). Au total, plus de 30 000 élèves ont été consultés. Dans les écoles échantillonnées, deux cohortes d'étudiants ont été suivies à chacune des cinq années du secondaire.

Les données de la SIAA ont été colligées à partir de questionnaires remplis en classe (questionnaires papier) ou en laboratoire informatique (questionnaires électroniques) par les participants à chaque année. Des auxiliaires de recherche formés ont supervisé la passation directement ou en assistant les directions et les enseignants afin que les passations soient effectuées avec toutes les précautions nécessaires. Un consentement écrit a été sollicité de la part des parents et des élèves lors de la première année de participation des élèves et a été obtenu pour environ 70% des participants éligibles. En moyenne, 75% des élèves pour qui un consentement parental a été obtenu ont rempli les questionnaires et aucune relance n'a été effectuée en cas de non participation. Toutes les procédures de collectes de données ont reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche de l'Université de Montréal.

Dans cette thèse, les données utilisées proviennent de la deuxième cohorte d'élèves ayant participé à l'évaluation de la SIAA (2003-2007). Cet échantillon longitudinal comprend au total 5333 étudiants. De cet échantillon, seuls les 5055 étudiants issus des 57

écoles francophones de l'échantillon SIAA ont été conservés afin d'homogénéiser l'échantillon. Cet échantillon est approximativement également réparti selon le sexe (54,4% filles) et est en grande majorité composé de Québécois de souche (91,3%). Les autres participants sont d'origines ethniques variées et n'appartiennent pas majoritairement à un même groupe. Tel qu'il sera décrit dans les études, une proportion des participants de la cohorte a été éliminée en raison de données manquantes liées aux prédicteurs et variables de contrôle des études. Au final, les échantillons utilisés dans les deux études totalisent un peu plus de 3000 participants. La sélection des échantillons est décrite dans la figure 1.

L'échantillon SIAA est caractérisé par une attrition considérable à travers le temps. Deux raisons principales expliquent cette attrition : 1) les changements d'école et 2) le décrochage scolaire. À titre indicatif, 18,5% des élèves de l'échantillon sont passés d'une école de l'échantillon SIAA à une école externe au moins une fois et 23,4% ont été identifiés comme décrocheurs au moins une fois, en fonction du fait qu'ils n'étaient pas inscrits à l'école dans l'année en cours ou l'année suivante et n'avaient pas obtenu de diplôme. Dans certains cas, les participants ont réintégré l'échantillon après ne pas avoir répondu à une ou plusieurs reprises. Par exemple, 7,5% d'élèves sont retournés à l'école à la suite d'un « décrochage » identifié. Par ailleurs, des raisons circonstanciées peuvent expliquer la non réponse à un temps de mesure donné (ex : absentéisme), d'autant que les jeunes n'ont pas été relancés en cas d'absence. L'attrition peut poser des problèmes importants du point de vue des validités interne et externe d'une étude, en biaisant les associations observées et en réduisant la représentativité d'un échantillon par rapport à sa population de référence. Cela est particulièrement vrai lorsque les individus qui quittent l'étude diffèrent des individus qui la complètent (attrition différentielle).

L'analyse d'attrition effectuée dans le cadre des études empiriques de la thèse permet de mieux évaluer cette attrition différentielle (voir l'appendice 1 des articles 2 et 3). Par rapport aux jeunes qui sont restés dans l'étude jusqu'en secondaire 5, les jeunes qui ont quitté l'étude avaient des scores plus élevés sur une grande variété de facteurs de risque avant de se désister. Premièrement, les jeunes qui ont quitté l'étude présentaient une consommation de substances, incluant l'usage de cannabis et de drogues de synthèse, et des symptômes dépressifs plus importants que ceux qui sont restés dans l'échantillon. Deuxièmement, les jeunes qui ont quitté l'étude différaient de ceux qui sont restés sur

plusieurs autres caractéristiques individuelles : ils étaient plus nombreux à être des garçons et tendaient à avoir des scores d'intelligence et des résultats académiques moins élevés, à être plus délinquants, à être moins engagés à l'école et à être en situation de retard scolaire. Troisièmement, les jeunes qui ont quitté l'étude différaient des jeunes qui sont restés sur plusieurs facteurs contextuels : ils tendaient à faire partie d'une famille dont les parents étaient séparés, dont le statut socioéconomique était plus faible et dont la mère était moins éduquée, à rapporter plus de conflit familial, à s'affilier davantage avec des amis déviants et consommateurs de substances, ainsi qu'à être moins soutenus par leurs amis et plus isolés socialement. En raison de cette attrition différentielle, la question des données manquantes fait l'objet d'une attention particulière dans les travaux réalisés dans cette thèse.

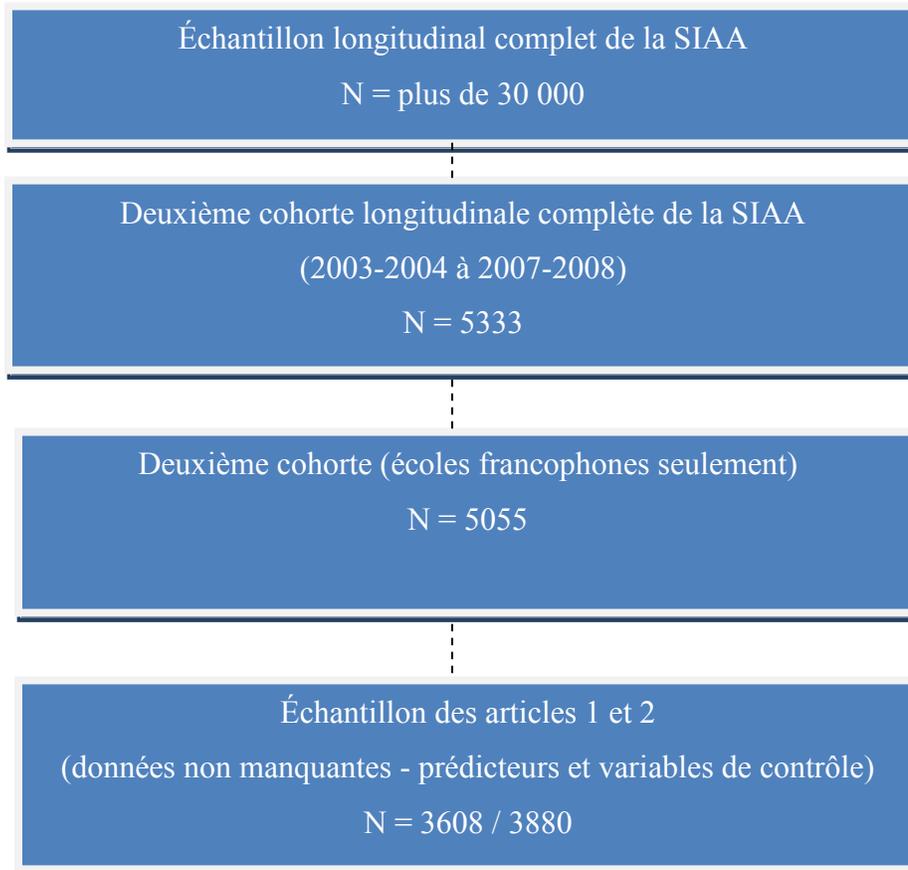


Figure 1. Sélection des échantillons pour les articles de la thèse

Approche analytique

Une approche longitudinale a été utilisée afin d'analyser des liens prospectifs entre l'usage de drogues et les symptômes dépressifs. Les analyses ont testé les conditions pour

qu'un facteur soit considéré comme un risque par rapport à l'autre, soit : 1) l'existence d'une *association* entre risque et conséquence, 2) la *précédence* du risque par rapport à la conséquence et 3) *l'indépendance* de l'association observée par rapport à des variables confondantes rivales (Shadish, Cook, & Campbell, 2002). Des liens prospectifs indirects plus complexes, passant par l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs et l'attachement à l'école, ont été modélisés sur trois temps de mesure afin de tester les mécanismes psychosociaux de la première étude. Dans les deux études, une stratégie d'imputation multiple (Allison, 2001; Graham, 2009) a été utilisée afin de gérer les données manquantes. Cette stratégie permet d'estimer des valeurs de remplacement aux données manquantes d'un échantillon de manière à préserver la puissance statistique d'une étude et de réduire le biais pouvant résulter de la non réponse de certains participants.

CHAPITRE II : ÉTUDES EMPIRIQUES

ARTICLE 2

BIDIRECTIONAL PROSPECTIVE ASSOCIATIONS BETWEEN CANNABIS USE AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN ADOLESCENTS: AN EXAMINATION OF DIRECT AND INDIRECT MECHANISMS

Frédéric N. Brière^{1,3}, Jean-Sébastien Fallu^{2,3,4}, Michel Janosz^{2,3}

¹ Département de Psychologie, Université de Montréal.

² École de Psychoéducation, Université de Montréal

³ School Environment Research Group (SERG), Université de Montréal, Canada

⁴ Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal (IRSPUM)

ABSTRACT

Objective. This study examines bidirectional prospective associations between cannabis use and depressive symptoms in adolescents. We test for direct links and indirect links via two factors reflecting normative and non normative social connectedness: school bonding and affiliation with deviant and substance-using peers.

Method. Participants are 3608 students attending low SES high schools from Quebec (Canada). Self-reports were obtained annually from grades 7 to 11 (2003–2007). We used regression analyses to examine the association in both directions linking CES-D depressive symptoms with past-year cannabis use and frequent use (30 times or more) from grades 8 to 11, adjusting for individual and contextual controls in grade 7. We used path analysis to explore indirect links involving affiliation with deviant and substance-using peers and school bonding in grade 10.

Results. Cannabis use, but not frequent cannabis use in grade 8 predicted depressive symptoms in grade 11 above confounders in grade 7 ($B = 1.02$, $CI = 0.2 - 2.2$). Cannabis use was indirectly related to depressive symptoms via affiliation with deviant and substance-using peers in grade 10 ($B = .25$, $CI = .08 - .43$). No direct effect remained. Depressive symptoms in grade 8 predicted frequent cannabis use ($OR = 1.2$, $CI = 1.1 - 1.4$), but not cannabis use only in grade 11 above confounders at baseline. Indirect links via affiliation with deviant and substance-using peers ($OR = 1.05$, $CI = 1.03 - 1.07$) and low school bonding ($OR = 1.02$, $CI = 1.0004 - 1.04$) in grade 10 were found, as well as a residual direct association ($OR = 1.13$, $CI = 1.002 - 1.3$).

Discussion. Multiple mechanisms may underlie the relation between depressive symptoms and cannabis use in high school students. A drift from normative to non normative social ties appears to play a mediating role in bidirectional developmental cascades.

Depressive symptoms and cannabis use often co-occur (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003; Fergusson & Horwood, 1997). Both are prevalent among adolescents and young adults in industrialised countries and have been shown to foreshadow poor outcomes, such as reduced educational and occupational attainment (Beautrais, Joyce, & Mulder, 1999; Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002; Lynskey & Hall, 2000). The co-occurrence of depressive symptoms and substance use is associated with early and problematic drug use, as well as longer depressive episodes (Rao et al., 1999; Riggs, Baker, Mikulich, Young, & Crowley, 1995). An alarming proportion of adolescents who attempt suicide present a comorbid pattern of depression and substance use disorder (Lewinsohn, Rohde, & Seeley, 1994).

Adolescence is pivotal in the development of depressive symptoms and substance use behaviors. Cannabis use is typically initiated during adolescence and rates of major depression start to rise around age 13, to gradually reach adult levels toward the end of adolescence (Essau & Chang, 2009; Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2010). Depressive symptoms which do not reach a clinical level also become common (Rao & Chen, 2009). Early onset of both problems anticipates more problematic course and outcomes (Fergusson et al., 2002; Rao & Chen, 2009). This could be due to impediments to normal maturation or attainment of social and educational milestones (Dahl, 2004; Rao & Chen, 2009).

The association between cannabis use and depressive symptoms is poorly understood. Cannabis use among adolescents has been found to predict depressive symptoms in adulthood independently from confounders (Brook, Brook, Zhang, Cohen, & Whiteman, 2002; de Graaf et al., 2010; Hayatbakhsh et al., 2007; Patton et al., 2002), despite exceptions (Harder, Stuart, & Anthony, 2008). Heavy or problematic use of cannabis at an early age is considered a more robust predictor of later depression (Degenhardt et al., 2003). Adolescent depressive symptoms have also been found to predict later cannabis use in some populations (Repetto, Zimmerman, & Caldwell, 2008; Wittchen et al., 2007), although evidence in this direction is weaker (Degenhardt et al., 2003; Rey, Martin, & Krabman, 2004). Finally, cannabis use and depressive symptoms share similar

risk factors and studies have found a decreased or null association after adjusting for confounders (Harder et al., 2008).

These diverse and partly contradictory findings may be explained by differences between studies in terms of samples, measures (e.g., cannabis use v. regular cannabis use), types of assessments (unidirectional v. bidirectional), and quality of adjustment for confounding (Degenhardt et al., 2003; Rey et al., 2004). Importantly, it may also be that explanatory mechanisms vary for different stages of use and developmental periods: the risk factors which underlie the continuity of cannabis use in adulthood may not apply to the initiation and increase of use during adolescence. To date, only a handful of studies have carried out a comprehensive examination of bidirectional influences and different levels of cannabis use during adolescence, while providing a convincing adjustment for confounding factors.

One issue which has received very little empirical attention regards the direct or indirect nature of links between cannabis use and depressive symptoms. Cannabis use has been proposed to influence depressive symptoms by two mechanisms: 1) a direct neurobiological effect, presumably from its active ingredient delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) or 2) an indirect effect, via psychosocial problems which increase the risk of experiencing depressive symptoms (Degenhardt et al., 2003; Rey et al., 2004; Richardson, 2010). Educational / occupational failure and criminal involvement have been discussed as likely social mediators of the association between cannabis use and depression in adulthood and support for this notion has recently been provided (Marmorstein & Iacono, 2011).

During adolescence, a precursor mechanism linking cannabis use to subsequent affective consequences may involve the repercussions of cannabis usage on the social connectedness of youth. Early-onset cannabis use has been suggested to alter the lifestyle of adolescents by favouring affiliation with delinquent and substance-using peers and disengagement from conventional social roles, which are especially centered on school in adolescence (Fergusson et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997). Because of the illegal status of cannabis, its purchase and consumption may favour compatible bonds with deviant and substance-using peers who are in contact with criminal milieus and the black market and weaken antagonistic bonds with school (Fergusson et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997). Selection processes by which cannabis users elect to affiliate with peers

who share similar behaviors and attitudes may also play a role (Pandina, Johnson, & White, 2010).

In turn, both deviant peer affiliation and low school bonding (and related measures of school connectedness) have been associated with the development of depressive symptoms and emotional distress (Brendgen, Vitaro, & Bukowski, 2000; Resnick et al., 1997; Shochet, Dadds, Ham, & Montague, 2006). Together, these two factors may anticipate depression and possibly other negative outcomes by creating a social context of life stressors and low relationship quality related to deviant group membership (Dishion, Andrews, & Crosby, 1995; Fergusson, Wanner, Vitaro, Horwood, & Swain-Campbell, 2003; Laird, Pettit, Dodge, & Bates, 1999), while impairing the school-mediated acquisition of competencies and the development of positive relationships with prosocial adults and peers, which are considered paramount for the psychological well-being of youth (Catalano, Haggerty, Oesterle, Fleming, & Hawkins, 2004; Maddox & Prinz, 2003). As such, cannabis use could be indirectly related to later depressive symptoms by “tilting the social balance” of adolescents in favour of deviant ties over prosocial ones, producing a poor context for positive socialization experiences.

Conversely, links from depressive symptoms to cannabis use are almost exclusively discussed from the angle of a direct self-medication hypothesis, stipulating that individuals use cannabis in order to alleviate affective symptoms and dysphoria (Khantzian, 1985). However, depressive symptoms may also play an indirect role via dysfunctions in personal or social areas which predispose to cannabis use. In adolescence, school bonding and affiliation with deviant and substance-using peers are again plausible intermediate factors.

Depressive symptoms increase the risk that adolescents encounter negative experiences at school, which can take the form of poor relationships with peers and teachers, academic difficulties and high levels of stress, and such experiences are among the main reasons explaining why adolescents become alienated or disengaged from school (Bond et al., 2007; Nutbeam, Smith, Moore, & Bauman, 1993; Osterman, 2000). Consistent with the social development model (Catalano & Hawkins, 1996), depressive symptoms may interfere with the skills and opportunities necessary for positive and rewarding involvement at school, which is considered a prerequisite for the creation of strong affective bonds with the academic institution. Once established, school bonding becomes a

powerful deterrent against substance use and is thus often targeted in preventive efforts (Catalano et al., 2004). Frameworks like control theory (Hirschi, 1969), the primary socialization model (Oetting & Donnermeyer, 1998), and the social development model (Catalano & Hawkins, 1996) contend that school bonding may protect adolescents from substance use behaviors through secure attachments with prosocial figures at school, informal controls against non normative behaviors derived from conformity with school norms and values, and experiences of positive socialization. A detrimental impact of depressive symptoms on school bonding could thus indirectly open the door for the development of cannabis use.

Depressed adolescents also tend to have little success with prosocial peers and experience low popularity (Brendgen, Wanner, Morin, & Vitaro, 2005; Costello, Swendsen, Rose, & Dierker, 2008; Ladd, 1990; Witvliet, Brendgen, van Lier, Koot, & Vitaro, 2010), which may put them at risk of gravitating toward deviant and substance-using individuals (Dishion, 1990; Oland & Shaw, 2005). Empirical studies and various theoretical models including social learning theory (Akers, 1985), peer cluster theory (Oetting, Spooner, Beauvais, & Banning, 1991), and the social development model (Catalano & Hawkins, 1996) have well-documented that such affiliations are a major proximal determinant for the development of substance use behaviors in adolescence (Bauman & Ennett, 1994; Walden, McGue, Lacono, Burt, & Elkins, 2004). Peer influences may result from increased opportunities of use and especially social-learning mechanisms such as modeling, imitation, and attitude shaping (Pandina et al., 2010). Given the centrality of peer affiliations in the immediate etiology of substance use, it can be assumed that depressive symptoms could ultimately relate to the development of cannabis use via an intermediate influence on friends. Consistent with this notion, theories focusing on the etiology of substance use commonly highlight that individual risk factors ultimately influence drug use behaviors via deviant peer affiliations (Petraitis, Flay, & Miller, 1995).

In sum, depressive symptoms and cannabis use may be linked indirectly to each other via decreased school bonding and increased affiliations with substance-using peers, in a process involving non normative over normative social connectedness. Interestingly, support has recently been provided for bidirectional mediating effects of peer smoking on the link between depression and cigarette smoking in adolescents (Audrain-McGovern,

Rodriguez, & Kassel, 2009). We are aware of no study which has tested the existence of indirect mechanisms involving peer deviancy and school bonding with regards to the association between cannabis use and depressive symptoms. These can best be tested using longitudinal data on at least three time points. A focus on the high school years allows investigating mechanisms of co-occurrence at a time when they are likely to be initiated. It is also important for studies to consider a wide range of potential confounders, both at the individual and contextual or environmental levels. Individual level variables which have been linked to depressive symptoms and may act as confounders include background characteristics such as sex and ethnicity, intelligence, indicators of adjustment in school (achievement, grade retention), other internalizing (anxiety) and externalizing (delinquency) problems, and perhaps most importantly, the use of other substances (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003). Potential contextual confounders include aspects of poor relationships with the family (conflict, difficult communication) and peers (social isolation), as well as sociodemographic factors (family SES, maternal education), which have all been associated with depressive symptoms and substance use (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003).

In the present study, we examine prospective associations between cannabis use and depressive symptoms in both directions in a sample of adolescents followed throughout high school. We test for the existence of direct links, as well as indirect mechanisms via affiliation with deviant and substance-using peers and decreased school bonding. We consider these associations while adjusting for key individual and contextual confounders (Degenhardt et al., 2003; Richardson, 2010). Predictors are considered in grade 8 in order to capture the potential effect of the relatively early initiation of cannabis use on later depressive symptoms and early initiation of depressive symptoms on later cannabis use, taking into account other characteristics of adolescents which may represent confounders at entry into high school (grade 7). Early onset of cannabis use and depressive symptoms is typically associated with a poorer prognosis and deserves special attention (e.g. Richardson, 2010). Links with mediators and dependent variables are considered at the end of high school, in grades 10 and 11 respectively, at a moment when delinquency and substance use become more prevalent in adolescents (Moffitt, 1993) and when depressive symptoms start to approach rates found in adult populations (Essau & Chang, 2009). Finally, we test for

gender moderation in all analyses since earlier studies have found differential effects for males and females (Patton et al., 2002; Repetto et al., 2008).

METHODS

Participants

Participants in this study are a cohort of students who took part in the evaluation of New Approaches New Solutions (NANS), a program aimed at preventing drop-out in high schools of disadvantaged areas. This longitudinal dataset includes 5055 French-speaking students from 57 low SES high schools across the province of Quebec (Canada). Participants filled out self-reported questionnaires each year from the beginning to the end of high school (grades 7 to 11) between 2003 and 2007. Written informed consent was solicited from parents and students and obtained for 77% of the participants. The sample is mostly Caucasian (91.3%) and approximately equally-represented by gender (54.4% females). For the present study, the sample included all students aged 13 or 14 with available data in grades 7 and 8 ($n = 3608$). Follow-up information provided by participants in grades 10 and 11 were used. Grade 9 information was not used as data collection was substantially reduced by design that year. Details on sample attrition between waves are provided in a subsequent section (*Attrition and Treatment of Missing Data*). Self-reports were administered in class by trained experimenters. All data collection procedures were approved by the IRB of the University of Montreal.

Measures

Depressive Symptoms

Depressive symptoms were measured using the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) questionnaire (Radloff, 1977). The scale includes 20 items assessing how individuals felt or behaved in the past week and has been validated for use with adolescents (Radloff, 1991). The measure was used as an outcome in grade 11 ($\alpha = .91$), as a predictor in grade 8 ($\alpha = .92$), and as a control in grade 7 ($\alpha = .87$).

Cannabis Use

Cannabis use in the past year was assessed using a 7-point item ranging from “never” to “more than 60 times”. Two dichotomous measures were derived from this item: any cannabis use (users =1; non users=0) and frequent cannabis use (30 times or more=1; less frequent or no use=0). Different cut-off values were tested in analyses and did not

modify results. Cannabis use measures were used as outcomes in grade 11 and as predictors in grade 8. Only cannabis use (use/no use) was available as a control in grade 7.

School Bonding

School bonding was measured using a 4-item scale rated on a 7-point Likert scale ranging from “strongly disagree” to “strongly agree”. This scale includes items such as “I like school” and “what we learn in class is interesting”. This scale is similar to other scales in the literature and primarily captures the affective component of adolescents’ attitude toward school (Maddox & Prinz, 2003). This measure was used as a mediator in grade 10 (alpha = .86) and as a control in grade 7 (alpha = .86).

Affiliation with Deviant and Substance-using Peers

Affiliation with deviant and substance-using peers was measured using three items reflecting whether closest friends used drugs and had trouble with the police (Le Blanc, 1994). This measure was used as a mediator in grade 10 (alpha = .66) and as a control variable in grade 7 (alpha = .70).

Background Individual and Contextual Confounders

Individual and contextual characteristics of participants upon entry in high school in grade 7 were used as background (pre-existing) controls. At the individual level, school anxiety was measured using a 6-item scale mostly from Spence’s anxiety questionnaire (alpha = .82) (Spence, 1997). Academic achievement was measured as mean self-reported grades in Language arts (French) and mathematics (alpha = .70). Grade retention was coded as participants who were not at an age-appropriate level (i.e. participants who were 1 year behind or in a special class) in grade 7 or 8 (=1) as opposed to participants who were (=0). Delinquency was measured using a 16-item scale investigating delinquent behaviours in the past year (alpha = .94) (Le Blanc, 1994). Analytic intelligence (reasoning) was measured using the Raven Standard Progressive Matrices for adolescents at first data collection for each participant (alpha = .88) (Raven, 1996). Ethnicity was assessed as two categories, being Caucasian (=0) and any other ethnicity (=1).

Contextual controls were indicators of experiences with family and peers. Family variables included three variables from the Mesures de l’adaptation sociale et personnelle

pour les adolescents québécois (MASPAQ) questionnaire (Le Blanc, 1994): conflict with parents, measured with a 3-item scale ($\alpha = .79$); positive communication with parents, measured with a 6-item scale ($\alpha = .88$); and parental rules, measured with a 7-item scale ($\alpha = .71$). Information was collected at first data collection about maternal education (1 = high school or higher; 0 = no high school degree), broken household (1 = parents separated; 0 = parents together), and parental occupational prestige (mean of mother and father scores) (Ganzeboom, De Graaf, & Treiman, 1992). In addition to affiliation with deviant and substance-using peers, experiences with peers included a 5-item scale of social isolation ($\alpha = .86$).

Use of Other Substances

The use of substances other than cannabis was captured by two variables in grade 8. Frequency of alcohol use in the past year was assessed using the same 7-point item used to measure cannabis use. The use of other illicit drugs was derived from items investigating the use of stimulants / hallucinogens (speed, ecstasy, etc.) and hard drugs (heroin, morphine, etc) in the past year. Use of any of these drugs was coded as 1 and no use as 0.

Data Analysis

We designed two sets of analyses to assess the bidirectional relation between cannabis use and depressive symptoms. One investigated the association between depressive symptoms in grade 8 and subsequent cannabis use in grade 11. The other investigated the association between cannabis use in grade 8 and depressive symptoms in grade 11. For each set, we fitted increasingly complex models. In model 1, we specified a link between predictor and outcome adjusting for the outcome at baseline, in grade 7. In model 2, we tested whether the association between predictor and outcome was independent from individual and contextual confounders in grade 7 (the links between confounders and outcomes are presented in Appendix A). If an independent association was found, we tested in model 3 whether this association was mediated by affiliation with deviant and substance-using peers and school bonding in grade 10. All links between predictor, mediators, and outcomes were assessed controlling for confounders in grade 7. The Mplus feature “Type = complex” was also used to control for the nesting of observations within schools.

In models 1 and 2, linear regressions were used with depressive symptoms as the outcome and logistic regressions were used with cannabis use as the outcome. Linear regressions with depressive symptoms as the outcome were tested using untransformed and square-rooted versions of the dependent variable because the distribution of this variable was skewed toward zero. Results were not substantially changed by the transformation and results with the untransformed variable were kept. Path analysis with continuous and dichotomous outcomes, estimated with numerical integration (required in Mplus for categorical outcomes), was used to investigate the direct and indirect associations in model 3 for both outcomes. Indirect and total associations were specified using the “Model Constraint” option in Mplus 6.1. Confidence intervals were obtained using the delta method. Interactions by gender were tested by adding a “*Sex * Focal Predictor*” interaction term in model 2 (with centered variables).

Attrition and Treatment of Missing Data

A total of 1907 participants (52.9%) were available at follow-up in grade 11. There were few missing data on background variables collected at grades 7-8 (ranging from 0% to 22.5%). Attrition was mostly related to participants moving to another school or dropping out of school. Non completers had higher scores than completers on most risk factors in grade 7, indicating that missing data are not missing “completely at random” (see Appendix B). Compared to the participants who remained in the study, the participants who desisted had greater scores on the main variables, cannabis use and depressive symptoms. They also differed on the following individual characteristics: they tended to be boys, to have lower intelligence and school grades, to report more deviant behaviors, to be less engaged in school, and to have experienced grade retention. In terms of contextual factors, they tended to be part of a family with separated parents, with a lower socioeconomic status, and a mother with low education, to report more conflict with parents, to affiliate more with deviant and substance using peers, and to be more isolated socially.

Multiple data imputation was used to treat missing data. This strategy can reduce attrition bias in longitudinal studies and is improved by the inclusion of a large number of covariates which predict drop-out status (Graham, 2009). We included all of the study variables in the imputation procedure (Schafer, 1997). Given that the best information to impute a variable is found in prior versions of this variable, we used all of the available

previous versions of each of the study variables, including time points that were not used in the study design. No auxiliary variable from the dataset was included considering that study variables already covered a wide range of individual and contextual characteristics. Twenty different datasets were imputed using NORM (Schafer, 1997). Results represent averages of parameters from all datasets using Mplus version 6.1. The exact same models were fitted on imputed and non-imputed datasets. Results were not substantially different, although the exact values of parameters differed. The imputed results are presented here.

RESULTS

Descriptives: Cannabis Use and Depressive Symptoms by Gender

Table 1 reports the prevalence of cannabis use and mean depressive symptoms in grades 8 and 11 for each gender. As expected, rates of cannabis use and mean depressive scores increased over time. This is consistent with prevalence studies showing that depressive symptoms and disorders start increasing around age 13 to eventually reach adult levels by the end of adolescence (Essau & Chang, 2009). There were no gender differences in the proportion of cannabis use in grade 8, but by grade 11, boys were 1.5 times (95% CI [1.3 – 1.7]) more likely than girls to consume cannabis. Boys were twice more likely than girls to be frequent users in grades 8 and 11. Girls had higher mean depressive scores in grade 8 than boys ($t(3606) = 6.4, p < .000$). CES-D scores did not differ by gender in grade 11.

Prediction of Depressive Symptoms by Prior Cannabis Use

Table 2 shows the results of analyses examining the link between cannabis use in grade 8 and depressive symptoms in grade 11. In model 1, both cannabis use and frequent cannabis use (30 times or more) were predictive of increased depressive symptoms at the end of high school beyond baseline symptoms in grade 7. After adjusting for initial depressive symptoms, cannabis users reported on average 1.5 more symptoms on the CES-D at the end of high school compared to non users. Frequent users reported 2.1 more symptoms compared to less frequent or non users.

In model 2, we examined whether these predictions were independent from antecedent individual and contextual characteristics in grade 7, as well as from the concurrent use of other substances in grade 8. Cannabis use remained predictive of depressive symptoms, with users reporting an adjusted 1.2 higher CES-D scores than non users. On the other hand, frequent cannabis use did not remain associated with later depressive symptoms after adjusting for confounders. The association between cannabis use and depressive symptoms was not modified by gender and remained significant after

removing physical symptoms from the CES-D, which may reflect effects of recent rather than long-term use (Bedi, Van Dam, & Redman, 2010).

In model 3 (**Figure 1a**), we investigated whether the association between cannabis use in grade 8 and depressive symptoms in grade 11 could be mediated by indirect links involving affiliation with deviant and substance-using peers and school bonding in grade 10. The indirect path via school bonding was not found to be statistically significant. Although school bonding was predictive of subsequent depressive symptoms, cannabis use in grade 8 did not predict school bonding in grade 10 beyond initial school bonding and other confounders in grade 7. A significant indirect link via peer deviancy was found. In other words, cannabis use increased the odds of affiliating with drug-using peers beyond such affiliations in early high school, and having drug-using peers, in turn, predicted subsequent depressive symptoms beyond symptoms at baseline. Cannabis use accounted for 0.3 subsequent depressive symptoms via this mechanism. No direct association remained statistically significant after accounting for this indirect association, although this direct association represents the largest share of the total association found between cannabis use and later depressive symptoms.

Finally, we conducted supplementary analyses to better understand the counter-intuitive finding that cannabis use, but not frequent cannabis use predicted later depressive symptoms. In line with existing literature, we hypothesized that age of onset may be an important factor in this prediction. Model 2 was replicated with cannabis use and other substance use measures considered in grade 10 rather than in grade 8. Neither cannabis use, nor frequent cannabis use were predictive of depressive symptoms in this variant of model 2. Interestingly, the use of other illicit drugs, which was not associated with the outcome when measured in grade 8, became predictive of subsequent depressive symptoms in the model testing cannabis use (OR = 2.3, 95% CI [1.1 – 3.5]) and frequent cannabis use (OR = 2.3, 95% CI [1.1 – 3.6]). These results suggest that cannabis usage at an early age (before ages 15-16) may have specific and significant implications for the development of depressive symptoms.

Prediction of Cannabis Use by Prior Depressive Symptoms

Table 3 reports the results of analyses investigating the prospective association between depressive symptoms in grade 8 and subsequent cannabis use in grade 11. Model 1 shows that depressive symptoms in early high school significantly increased the odds of using cannabis at the end of high school, after controlling for baseline cannabis use in grade 7. After adjustment, a 10-point discrepancy on the CES-D (corresponding to 1 standard deviation) was associated with a 20% increase in the odds of being a cannabis user three years later. Depressive symptoms were also predictive of frequent cannabis use (30 times or more) by a similar magnitude. This prediction was not just an artefact of the lack of a corresponding control for cannabis use frequency in grade 7, since controlling for frequent cannabis use in grade 8 provided comparable results.

In model 2, we tested whether these prospective relations were not better explained by pre-existing individual and contextual characteristics in grade 7. Depressive symptoms did not remain predictive of subsequent cannabis use after taking into account characteristics of participants at high school entry. On the other hand, CES-D symptoms did remain predictive of subsequent frequent cannabis use, increasing the odds of being a frequent user in grade 11 by approximately 20%. This prediction remained after adjusting for frequent use in grade 8 rather than use in grade 7. There was no evidence of effects modification by gender.

In model 3 (**Figure 1b**), we investigated whether the association between depressive symptoms in grade 8 and subsequent frequent cannabis use in grade 11 was mediated by affiliation with deviant and substance-using peers and decreased school bonding in grade 10. Evidence for both indirect links was found, with affiliation with deviant and substance-using peers accounting for 5% and low school bonding 2% of the increased risk of frequent use in grade 11. A direct link remained after adding these indirect effects, with a 10-point discrepancy in depressive symptoms increasing the odds of subsequent frequent cannabis use by 13%.

DISCUSSION

Using a large longitudinal sample of adolescents, we investigated bidirectional associations between cannabis use and depressive symptoms throughout the high school period.

Cannabis use in grade 8 was predictive of depressive symptoms at the end of high school in grade 11. Adjusting for confounders reduced, but did not eliminate this association. Cannabis users presented on average higher CES-D scores by slightly more than one symptom compared to non users three years later. This association was not modified by gender and remained after removing CES-D physical symptoms, suggesting that this result is not solely due to recent usage.

The association between cannabis use and subsequent depressive symptoms was fully mediated by an increased risk of affiliating with deviant and substance-using peers. This lends support to the notion that cannabis use may act as a social risk factor by precipitating adolescents toward a marginal subculture, which constitutes a predisposition for depressive symptoms and possibly a host of other problems (Fergusson et al., 2002). The illegality of cannabis use may be an important contributing factor by favouring contacts between users and individuals linked with the illegal drug market and drug dealers (Fergusson et al., 2002).

This social mechanism may be specific to early-onset cannabis use, as suggested by the fact that cannabis use anticipated depressive symptoms in early (grade 8), but not late (grade 10) high school. The use of other illicit drugs became a better predictor of symptoms by the end of high school. Cannabis usage in early adolescence may carry harmful social implications of exclusion and marginality derived from its non normative character. As it becomes widespread and normative, these social implications may become increasingly associated with the use of other, less prevalent illicit drugs.

Unexpectedly, frequent cannabis use did not contribute to the prediction of depressive symptoms after adjustment for confounders. Common risk factors upon entry in high school explained both later heavy cannabis use and depressive symptoms. This finding contrasts with previous studies and reviews, which supported an association between regular use (but not simple use) and depression (Degenhardt et al., 2003; Rey et al., 2004).

One hypothesis to explain this discrepancy is that different mechanisms could operate in the short and long term. In the short term, early-onset regular users may have shared initial vulnerabilities accounting for both their drug use and depressive symptoms. In the long run, consequences of regular use may accumulate and eventually contribute to depressive symptoms beyond these initial vulnerabilities, either because of 1) a neurobiological effect which requires years to develop or 2) social mechanisms which become operant after high school (e.g., occupational impairments).

Depressive symptoms increased the risk of frequent cannabis use (but not cannabis use *per se*) above initial use and confounders. Being more depressed increased the odds of later consuming cannabis frequently by 20%. There was no evidence of effect modification by gender. Although many studies did not find a similar association, this result is consistent with studies showing bidirectional links between adolescent depressive symptoms and heavy substance use in general (Stice, Burton, & Shaw, 2004), as opposed to others showing only a prediction of depressive symptoms by heavy use at later ages (Rao, Daley, & Hammen, 2000). The findings of this study may reflect an association that is specific to adolescents living in disadvantaged areas. Specificities in this population of adolescents may be expected theoretically, although few studies have been conducted on this issue.

Depressive symptoms increased the risk of later frequent cannabis use via affiliation with deviant and substance-using peers and decreased school bonding. This opens the door to the influence of drug-using milieus, while decreasing the influence of school in discouraging non normative behaviors. A direct association from early depressive symptoms and later frequent cannabis use remained after considering mediated effects. This is consistent with a direct self-medication process, in which depressed individuals engage in heavy substance use to cope with negative emotions (Khantzian, 1985). However, other psychosocial mediators which were not explored here could also mediate this residual association. These include family problems and low school achievement. The latter may have a contribution which differs from the contribution of low school bonding.

The main contribution of this study is to provide the first empirical support highlighting the role of indirect psychosocial processes in the developing co-occurrence of cannabis use and depressive symptoms. These processes can be understood in terms of bidirectional developmental cascades centered on the erosion of normative (school) and the

consolidation of non normative (deviant peers) social ties, which are fostered by and predictive of cannabis use and depressive symptoms over time. These cascades may represent parallel or reciprocal mechanisms.

All things considered, the associations that were found from cannabis use to depressive symptoms (and vice versa) are quite modest. Studies with a smaller sample size probably would not have detected some of these effects. Cannabis use and depressive symptoms are unlikely to be major risk pathways with regards to each other. However, small effects may become non trivial when added to other risk factors and in the context of early reciprocal influences which can intensify over time.

The fact that associations in both directions were reduced after adjusting for background confounders supports the notion that cannabis use and depressive symptoms may be anticipated by common risk factors. This is consistent with most previous studies (Richardson, 2010). Despite our extensive adjustment, it remains that the relation between the two factors could be fully explained by omitted third variables. Chief among these are genes, early life experiences, and stable individual characteristics like personality and temperament (Rao & Chen, 2008). Cigarette and antidepressant use are also notable factor. Cannabis users are often also tobacco users and studies suggest that adolescents may rely on smoking to improve depressive symptoms (Chaiton, Cohen, O'Loughlin, & Rehm, 2010). A proportion of the adolescents in the sample may be treated for their depressive symptoms by antidepressant medication. This may reduce their risk of using cannabis as a means of self-medication.

Our study is strengthened by a well-controlled prospective design spanning over multiple time points. Nonetheless, results should be considered in light of some limitations. First, all data were collected through self-reports. Adolescents may lack the will or ability to adequately report their substance use or depressive symptoms. Second, the sample was restricted to high schools in disadvantaged areas, which makes it difficult to extend results to adolescents in general. Third, the NANS sample has a high proportion of missing data. However, part of this attrition is non differential (e.g., adolescents switching schools) and multiple imputation corrects for the attrition bias associated with observed covariates.

Future studies should further explore psychosocial mediators of the link between cannabis use and depressive symptoms. Several plausible intermediate factors have been proposed to come into play after high school to explain the affective consequences of cannabis use in adulthood. These include low educational attainment, drop-out, and occupational impairments. In contrast, there has been remarkably little discussion on indirect mechanisms linking depressive symptoms to later cannabis use. Our results provide an impetus for additional theoretical and empirical work on this issue. Long-term longitudinal studies should attempt to reconcile the contradictory results found in the literature by better articulating how explanatory mechanisms vary for different stages of use and developmental periods.

There are clear implications from this study. Our findings support the relative consensus that the consequences of cannabis use on depression are likely to be socially mediated. Clinically, this suggests that prevention may be improved by not only focusing on the use of cannabis itself, but also on its social and legal implications. A concern is that criminalising interventions could inadvertently increase both deviancy and depressive symptoms by further marginalising users.

Multiple mechanisms appear to underlie the risk conferred by youth depressive symptoms for the development of heavy cannabis use. Results suggest that it may prove helpful to devote clinical attention to prevent adolescents from coping with depressive symptoms using cannabis, as well as to assess the effects of these symptoms on their social trajectory. Well-timed and targeted psychosocial interventions could have the potential to limit the consequences of cannabis use and depressive symptoms for the social adjustment of adolescents by interrupting negative bidirectional cascades.

REFERENCES

- Akers, R. L. (1985). *Deviant behavior: a social learning approach*. Belmont, CA: Wadsworth.
- Audrain-McGovern, J., Rodriguez, D., & Kassel, J. D. (2009). Adolescent smoking and depression: evidence for self-medication and peer smoking mediation. *Addiction, 104*(10), 1743-1756. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02617.x
- Bauman, K. E., & Ennett, S. T. (1994). Peer influence on adolescent drug use. *Am Psychol, 49*(9), 820-822.
- Beautrais, A. L., Joyce, P. R., & Mulder, R. T. (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction, 94*(8), 1155-1164.
- Bedi, G., Van Dam, N. T., & Redman, J. (2010). Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *Journal of Psychopharmacology, 24*(2), 233-240.
- Bond, L., Butler, H., Thomas, L., Carlin, J., Glover, S., Bowes, G., & Patton, G. (2007). Social and school connectedness in early secondary school as predictors of late teenage substance use, mental health, and academic outcomes. *J Adolesc Health, 40*(4), 357 e359-318. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.10.013
- Brendgen, M., Vitaro, F., & Bukowski, W. M. (2000). Deviant friends and early adolescents' emotional and behavioral adjustment. *Journal of Research on Adolescence, 10*(2), 173-189.
- Brendgen, M., Wanner, B., Morin, A. J., & Vitaro, F. (2005). Relations with parents and with peers, temperament, and trajectories of depressed mood during early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology, 33*(5), 579-594. doi: 10.1007/s10802-005-6739-2
- Brook, D. W., Brook, J. S., Zhang, C., Cohen, P., & Whiteman, M. (2002). Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry, 59*(11), 1039-1044.
- Catalano, R., & Hawkins, J. D. (1996). The social development model: A theory of antisocial behavior. In J. D. Hawkins (Ed.), *Delinquency and crime: Current theories* (pp. 49–197). Cambridge, England: Cambridge University Press.

- Catalano, R. F., Haggerty, K. P., Oesterle, S., Fleming, C. B., & Hawkins, J. D. (2004). The importance of bonding to school for healthy development: findings from the Social Development Research Group. *J Sch Health, 74*(7), 252-261.
- Chaiton, M., Cohen, J., O'Loughlin, J., & Rehm, J. (2010). Use of cigarettes to improve affect and depressive symptoms in a longitudinal study of adolescents. *Addict Behav, 35*(12), 1054-1060. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.07.002
- Costello, D. M., Swendsen, J., Rose, J. S., & Dierker, L. C. (2008). Risk and protective factors associated with trajectories of depressed mood from adolescence to early adulthood. *J Consult Clin Psychol, 76*(2), 173-183. doi: 10.1037/0022-006x.76.2.173
- Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. Keynote address. *Ann N Y Acad Sci, 1021*, 1-22. doi: 10.1196/annals.1308.001
- de Graaf, R., Radovanovic, M., van Laar, M., Fairman, B., Degenhardt, L., Aguilar-Gaxiola, S., . . . Anthony, J. C. (2010). Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology, 172*(2), 149-159.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction, 98*(11), 1493-1504.
- Dishion, T. J. (1990). The peer context of troublesome child and adolescent behavior. In P. E. Leone (Ed.), *Understanding troubled and troubling youth* (pp. 128-153). Beverly Hills, CA: Sage.
- Dishion, T. J., Andrews, D. W., & Crosby, L. (1995). Antisocial boys and their friends in early adolescence: relationship characteristics, quality, and interactional process. *Child Dev, 66*(1), 139-151.
- Essau, C. A., & Chang, W. C. (2009). Epidemiology, comorbidity, and course of adolescent depression. In C. A. Essau (Ed.), *Treatment of adolescent depression: Theory and practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Fergusson, D. M., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction, 97*(9), 1123-1135. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00103.x>

- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*, *92*(3), 279-296.
- Fergusson, D. M., Wanner, B., Vitaro, F., Horwood, L. J., & Swain-Campbell, N. (2003). Deviant peer affiliations and depression: confounding or causation? *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*(6), 605-618.
- Ganzeboom, H. B. G., De Graaf, P. M., & Treiman, D. J. (1992). A standard international socio-economic index of occupational status. *Social Science Research*, *21*(1), 1-56. doi: 10.1016/0049-089x(92)90017-b
- Graham, J. W. (2009). Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu Rev Psychol*, *60*, 549-576. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085530
- Harder, V. S., Stuart, E. A., & Anthony, J. C. (2008). Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses. *American Journal of Epidemiology*, *168*(6), 592-601.
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *46*(3), 408-417.
- Hirschi, T. (1969). *Causes of delinquency*. Berkeley, CA: University of California Press.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, *142*(11), 1259-1264.
- Ladd, G. W. (1990). Having friends, keeping friends, making friends, and being liked by peers in the classroom: predictors of children's early school adjustment? *Child Dev*, *61*(4), 1081-1100.
- Laird, R. D., Pettit, G. S., Dodge, K. A., & Bates, J. E. (1999). Best Friendships, Group Relationships, and Antisocial Behavior in Early Adolescence. *J Early Adolesc*, *19*(4), 413-437. doi: 10.1177/0272431699019004001
- Le Blanc, M., McDuff P, Fréchette, M. (1994). *Manuel sur des mesures de l'adaptation sociale et personnelle pour les adolescents québécois*. Montréal: Université de Montréal, Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant.
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (1994). Psychosocial risk factors for future adolescent suicide attempts. *J Consult Clin Psychol*, *62*(2), 297-305.
- Lynskey, M., & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, *95*(11), 1621-1630.

- Maddox, S. J., & Prinz, R. J. (2003). School bonding in children and adolescents: conceptualization, assessment, and associated variables. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 6(1), 31-49.
- Marmorstein, N. R., & Iacono, W. G. (2011). Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addict Behav*, 36(7), 773-776. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.02.006
- Moffitt, T. E. (1993). Life-course-persistent and adolescence-limited antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review*, 100, 674-701
- Nutbeam, D., Smith, C., Moore, L., & Bauman, A. (1993). Warning! Schools can damage your health: alienation from school and its impact on health behaviour. *J Paediatr Child Health*, 29 Suppl 1, S25-30.
- Oetting, E. R., & Donnermeyer, J. F. (1998). Primary socialization theory: the etiology of drug use and deviance. I. *Subst Use Misuse*, 33(4), 995-1026.
- Oetting, E. R., Spooner, S., Beauvais, F., & Banning, J. (1991). Prevention, peer clusters, and the path to drug abuse. In H. E. Sypher & W. J. Bukoski (Eds.), *Persuasive communication and drug abuse prevention*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Oland, A. A., & Shaw, D. S. (2005). Pure versus co-occurring externalizing and internalizing symptoms in children: the potential role of socio-developmental milestones. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 8(4), 247-270. doi: 10.1007/s10567-005-8808-z
- Osterman, K. F. (2000). Students' need for belonging in the school community. *Review of Educational Research*, 70, 323-367.
- Pandina, R. J., Johnson, V. L., & White, H. R. (2010). Peer influences on substance use during adolescence and emerging adulthood. In L. M. Scheier (Ed.), *Handbook of drug use etiology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*, 325(7374), 1195-1198.
- Petraitis, J., Flay, B. R., & Miller, T. Q. (1995). Reviewing theories of adolescent substance use: organizing pieces in the puzzle. *Psychol Bull*, 117(1), 67-86.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385-401. doi: 10.1177/014662167700100306

- Radloff, L. S. (1991). The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. *Journal of Youth and Adolescence*, *20*(2), 149-166. doi: 10.1007/bf01537606
- Rao, U., & Chen, L. A. (2008). Neurobiological and psychosocial processes associated with depressive and substance-related disorders in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*, *1*(1), 68-80.
- Rao, U., & Chen, L. A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(1), 45-62.
- Rao, U., Daley, S. E., & Hammen, C. (2000). Relationship between depression and substance use disorders in adolescent women during the transition to adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *39*(2), 215-222. doi: 10.1097/00004583-200002000-00022
- Rao, U., Ryan, N. D., Dahl, R. E., Birmaher, B., Rao, R., Williamson, D. E., & Perel, J. M. (1999). Factors associated with the development of substance use disorder in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *38*(9), 1109-1117. doi: 10.1097/00004583-199909000-00014
- Raven, J., Court, JH, Raven, J. (1996). *Standard Progressive Matrices*. Oxford: Oxford Psychologists Press.
- Repetto, P. B., Zimmerman, M. A., & Caldwell, C. H. (2008). A longitudinal study of depressive symptoms and marijuana use in a sample of inner-city African Americans. *Journal of Research on Adolescence*, *18*(3), 421-447. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-7795.2008.00566.x>
- Resnick, M. D., Bearman, P. S., Blum, R. W., Bauman, K. E., Harris, K. M., Jones, J., . . . Udry, J. R. (1997). Protecting adolescents from harm. Findings from the National Longitudinal Study on Adolescent Health. *JAMA*, *278*(10), 823-832.
- Rey, J. M., Martin, A., & Krabman, P. (2004). Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *43*(10), 1194-1205.
- Richardson, T. (2010). Cannabis use and mental health: a review of recent epidemiological research. *International Journal of Pharmacology*, *6*(6), 796-807. doi: 10.3923/ijp.2010.796.807

- Riggs, P. D., Baker, S., Mikulich, S. K., Young, S. E., & Crowley, T. J. (1995). Depression in substance-dependent delinquents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 34*(6), 764-771. doi: 10.1097/00004583-199506000-00017
- Schafer, J. (1997). *Analysis of Incomplete Multivariate Data*. New York: Chapman & Hall.
- Shochet, I. M., Dadds, M. R., Ham, D., & Montague, R. (2006). School connectedness is an underemphasized parameter in adolescent mental health: results of a community prediction study. *J Clin Child Adolesc Psychol, 35*(2), 170-179. doi: 10.1207/s15374424jccp3502_1
- Spence, S. H. (1997). Structure of anxiety symptoms among children: a confirmatory factor-analytic study. *J Abnorm Psychol, 106*(2), 280-297.
- Stice, E., Burton, E. M., & Shaw, H. (2004). Prospective relations between bulimic pathology, depression, and substance abuse: unpacking comorbidity in adolescent girls. *J Consult Clin Psychol, 72*(1), 62-71. doi: 10.1037/0022-006x.72.1.62
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2010). *Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings*. Rockville, MD.: Office of Applied Studies (NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings).
- Walden, B., McGue, M., Lacono, W. G., Burt, S. A., & Elkins, I. (2004). Identifying shared environmental contributions to early substance use: the respective roles of peers and parents. *J Abnorm Psychol, 113*(3), 440-450. doi: 10.1037/0021-843x.113.3.440
- Wittchen, H.-U., Frohlich, C., Behrendt, S., Gunther, A., Rehm, J., Zimmermann, P., . . . Perkonig, A. (2007). Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence, 88*, S60-S70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.013>
- Witvliet, M., Brendgen, M., van Lier, P. A., Koot, H. M., & Vitaro, F. (2010). Early adolescent depressive symptoms: prediction from clique isolation, loneliness, and perceived social acceptance. *Journal of Abnormal Child Psychology, 38*(8), 1045-1056. doi: 10.1007/s10802-010-9426-x

TABLES

Table 1

Mean Depressive Symptoms and Rates of Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grades 8 and 11 (N = 3608)

| | No (%) or Mean (SD) ^a | | |
|--|----------------------------------|------------|-------------|
| | Females | Males | Total |
| <i>Grade 8</i> | | | |
| Depressive symptoms | 13.2 (10.7) | 11.0 (9.3) | 12.2 (10.2) |
| Cannabis use (1 = use) | 483 (24.6) | 423 (25.7) | 906 (25.1) |
| Frequent cannabis use (1 = 30 times or more) | 95 (4.8) | 132 (8.0) | 227 (6.3) |
| <i>Grade 11</i> | | | |
| Depressive symptoms | 14.9 (8.6) | 14.9 (8.8) | 14.9 (8.7) |
| Cannabis use (1 = use) | 731 (37.3) | 767 (46.5) | 1498 (41.0) |
| Frequent cannabis use (1 = 30 times or more) | 318 (16.2) | 503 (30.5) | 831 (22.8) |

No = Number, SD = Standard deviation.

^a prevalences and means were derived from the first imputed dataset: females (n = 1960), males (n = 1648), total (n = 3608).

Table 2

Association Between Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grade 8 and Depressive Symptoms in Grade 11 (N = 3608)

| | Depressive symptoms ^a , B (95% CI) | |
|-----------------------|---|------------------------------|
| | Model 1 ^a | Model 2 ^b |
| Cannabis use | 1.5 (0.7 - 2.4) ^c | 1.2 (0.2 - 2.2) ^c |
| Frequent cannabis use | 2.1 (0.3 - 3.9) ^c | 1.4 (-0.8 - 3.6) |

B = unstandardized regression coefficients, CI = confidence intervals.

^a adjusted for depressive symptoms at baseline (grade 7).

^b adjusted for depressive symptoms at baseline (grade 7), the use of other substances in grade 8 (Alcohol Use, Use of Hard drugs) and background individual and contextual confounders in grade 7 (affective engagement to school, school anxiety, academic achievement, grade retention, delinquency, intelligence, conflict with parents, positive communication with parents, parental monitoring, maternal education, intact/non intact household, parental occupational prestige, ethnicity, drug use by best friends, social isolation).

^c significant findings.

Table 3

Association Between Depressive Symptoms in Grade 8 and Subsequent Cannabis Use and Frequent Cannabis Use in Grade 11 (N = 3608)

| | Odds ratios, 95% Confidence intervals | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Cannabis use | | Frequent cannabis use | |
| | Model 1 ^a | Model 2 ^b | Model 1 ^a | Model 2 ^b |
| Depressive Symptoms (10-point increase) | 1.2 (1.04 - 1.3) ^c | 1.1 (1.0 - 1.2) | 1.2 (1.07 - 1.3) ^c | 1.2 (1.08 - 1.4) ^c |

^a adjusted for cannabis use at baseline (grade 7).

^b adjusted for cannabis use at baseline and background individual and contextual confounders in grade 7 (affective engagement to school, school anxiety, academic achievement, grade retention, delinquency, intelligence, conflict with parents, positive communication with parents, parental monitoring, maternal education, intact/non intact household, parental occupational prestige, ethnicity, drug use by best friends, social isolation).

^c significant findings.

FIGURES

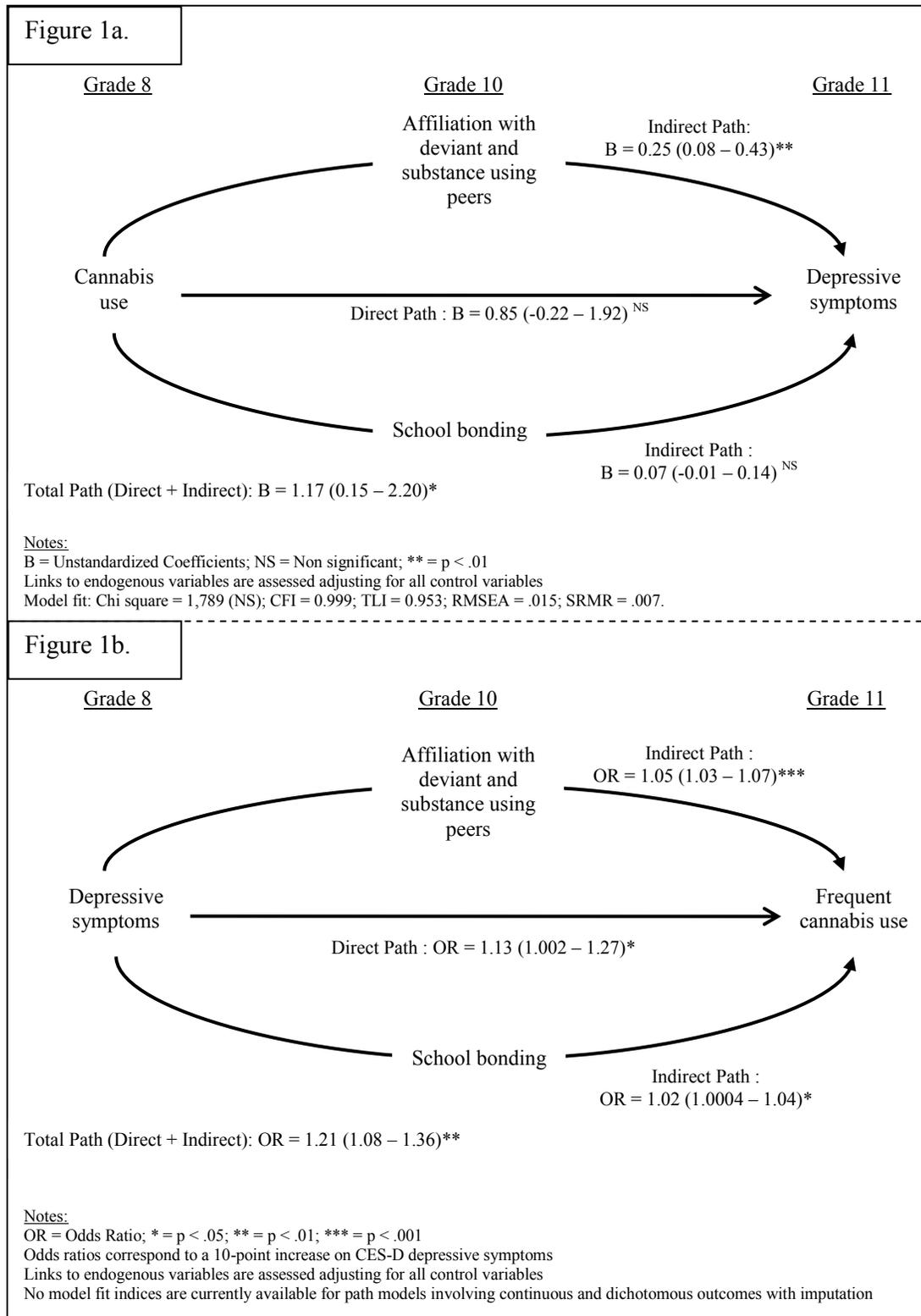


Figure 1. Bidirectional Associations between Depressive Symptoms and Cannabis use from Grade 8 to Grade 11 Decomposed into Direct Paths and Indirect Paths Involving Affiliation with Deviant and Substance Using Peers and School Bonding in Grade 10.

APPENDICES

Appendix A

Univariate Associations between Controls in Grades 7-8 and Cannabis use, Frequent Cannabis use, and Depressive Symptoms in Grade 11 (N = 3608)

| | Unstandardized regression coefficients, 95% confidence intervals | | |
|---|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | Cannabis use | Frequent cannabis use ^a | Depressive symptoms |
| Individual Controls (Grade 7) | | | |
| Intelligence (Raven) | 0.9960 (0.9921 - 0.9999) ^b | 0.992 (0.988 - 0.996) ^b | -0.02 (-0.04 - -0.01) ^b |
| Sexe (1 = male) | 1.5 (1.3 - 1.8) ^b | 2.4 (2.0 - 2.9) ^b | -0.3 (-1.1 - 0.5) |
| School grades | 0.98 (0.97 - 0.99) ^b | 0.97 (0.96 - 0.98) ^b | -0.10 (-0.14 - -0.07) ^b |
| General delinquency | 1.08 (1.05 - 1.11) ^b | 1.08 (1.07 - 1.10) ^b | 0.15 (0.07 - 0.23) ^b |
| Social anxiety | 1.0 (0.9 - 1.1) ^b | 0.8 (0.7 - 1.0) ^b | 2.3 (1.7 - 2.9) ^b |
| School bonding | 0.80 (0.75 - 0.85) ^b | 0.77 (0.70 - 0.84) ^b | -0.7 (-1.0 - -0.4) ^b |
| Grade retention (1 = grade behind or special class) | 1.0 (0.6 - 1.5) | 1.1 (0.7 - 1.7) | 0.9 (-0.8 - 2.6) |
| Contextual Controls (Grade 7) | | | |
| Broken household (1 = yes) | 1.4 (1.1 - 1.7) ^b | 1.3 (1.0 - 1.6) | 0.9 (0.1 - 1.7) ^b |
| Family SES | 1.00 (0.99 - 1.00) | 1.007 (1.001 - 1.013) ^b | 0.02 (0.00 - 0.04) |
| Ethnicity | 0.6 (0.4 - 0.9) ^b | 0.7 (0.4 - 1.1) | 2.3 (0.9 - 3.6) ^b |
| Maternal education (1 = high school degree or higher) | 0.9 (0.6 - 1.2) | 0.67 (0.47 - 0.96) ^b | -1.1 (-2.5 - 0.4) |
| Conflict with parents | 1.5 (1.3 - 1.7) ^b | 1.4 (1.2 - 1.7) ^b | 2.0 (1.4 - 2.6) ^b |
| Parental monitoring | 0.64 (0.57 - 0.72) ^b | 0.61 (0.55 - 0.69) ^b | -0.8 (-1.2 - -0.4) ^b |
| Positive communication with parents | 0.8 (0.7 - 0.9) ^b | 0.8 (0.7 - 0.9) ^b | -0.16 (-0.20 - -0.11) ^b |
| Peer deviancy and substance use | 1.24 (1.19 - 1.30) ^b | 1.24 (1.19 - 1.30) ^b | 0.5 (0.4 - 0.7) ^b |
| Social isolation | 0.9 (0.8 - 1.1) | 1.1 (0.9 - 1.4) | 2.0 (1.0 - 2.9) ^b |
| Use of other substances (grade 8) | | | |
| Alcohol use (1 = yes) | 2.9 (2.4 - 3.6) ^b | 2.3 (1.8 - 3.0) ^b | |
| Hard drugs use (1 = yes) | 2.3 (1.8 - 3.1) ^b | 3.6 (2.8 - 4.7) ^b | |

^a 30 times or more in the past year.

^b significant associations.

Appendix B

Univariate Associations between Study Variables and Dropout Status in Grade 11

| | Dropout, OR (95% CI) ^a |
|---|------------------------------------|
| Main Predictors (Grade 8) | |
| Cannabis use (1 = any use) | 1.6 (1.4 - 1.9) ^b |
| Frequent cannabis use (1 = 30 times or higher) | 1.9 (1.4 - 2.5) ^b |
| Depressive symptoms | 1.02 (1.01 - 1.03) ^b |
| Individual Controls (Grade 7) | |
| Intelligence (Raven) | 0.989 (0.987 - 0.992) ^b |
| Sexe (1 = male) | 1.6 (1.4 - 1.8) b |
| School grades | 0.990 (0.986 - 0.994) ^b |
| General delinquency | 1.05 (1.03 - 1.06) ^b |
| Social anxiety | 0.95 (0.86 - 1.06) |
| School bonding | 0.90 (0.85 - 0.94) ^b |
| Grade retention (1 = grade behind or special class) | 1.7 (1.3 - 2.3) ^b |
| Contextual Controls (Grade 7) | |
| Broken household (1 = yes) | 1.4 (1.2 - 1.7) b |
| Family SES | 1.008 (1.004 - 1.012) ^b |
| Ethnicity (1 = other than Caucasian) | 1.0 (0.7 - 1.2) |
| Maternal education (1 = high school degree or higher) | 1.5 (1.2 - 1.9) ^b |
| Conflict with parents | 1.2 (1.1 - 1.4) ^b |
| Parental monitoring | 0.76 (0.70 - 0.83) ^b |
| Positive communication with parents | 0.9 (0.8 - 1.0) |
| Peer deviancy and substance use | 1.10 (1.07 - 1.14) ^b |
| Social isolation | 1.1 (0.9 - 1.3) |
| Other Substance Use Controls (Grade 8) | |
| Alcohol use | 1.4 (1.2 - 1.6) ^b |
| Illicit drugs other than cannabis | 1.6 (1.3 - 2.0) ^b |

OR = odds ratios, CI = confidence intervals.

^a N = between 2851 and 3608, depending on missing data.

^b significant associations.

ARTICLE 3

PROSPECTIVE ASSOCIATIONS BETWEEN METH/AMPHETAMINE (SPEED) AND MDMA (ECSTASY) USE AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN HIGH SCHOOL STUDENTS

Frédéric N. Brière^{1,3}, Jean-Sébastien Fallu^{2,3,4}, Michel Janosz^{2,3}, Linda S. Pagani,^{2,3,5}

¹ Département de Psychologie, Université de Montréal.

² École de Psychoéducation, Université de Montréal

³ School Environment Research Group (SERG), Université de Montréal, Canada

⁴ Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal (IRSPUM)

⁵ Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada

ABSTRACT

Context. Meth/amphetamine (speed) – i.e. amphetamine or methamphetamine – and \pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) are popular illicit drugs among adolescents. The use of these synthetic drugs has been associated with negative outcomes; however it remains unclear whether adolescent use constitutes an independent risk factor in the development of subsequent depressive symptomatology.

Objective. To determine whether MDMA use and meth/amphetamine use in tenth grade are associated with depressive symptoms in eleventh grade, independent of individual and contextual factors.

Design. Prospective-correlational cohort design.

Setting. High schools from disadvantaged areas in Quebec, Canada.

Participants. Population-based sample of 3880 adolescents (2161 at follow-up), mostly Caucasian, equally represented by sex.

Main Exposures. Self-reported MDMA and meth/amphetamine use in grade 10 (ages 14–15).

Main Outcome Measure. Self-reported depressive symptoms on an abridged 16-item version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression scale in grade 11. We used logistic regressions to test whether MDMA and meth/amphetamine use in Grade 10 predicted elevated depressive symptoms (score of 16 and above) the following year, adjusting for pre-existing individual and contextual characteristics including depressive symptoms in grades 7–8, as well as the concurrent use of other substances in grade 10.

Results. After adjustment, both MDMA use (odds ratio, 1.7; 95% confidence interval, 1.1–2.6) and meth/amphetamine use (odds ratio, 1.6; 95% confidence interval, 1.1–2.3) in grade 10 significantly increased the odds of elevated depressive symptoms in grade 11. These

relationships did not vary by gender or pre-existing depressive symptoms. Increased risk was particularly observed in concurrent usage (odds ratio, 1.9; 95% confidence interval, 1.2–2.9).

Conclusions. Adolescent use of MDMA and meth/amphetamine increases the risk of subsequent depressive symptoms, especially when both substances are consumed. More research is needed to determine whether these associations reflect drug-induced neurotoxicity and whether adolescence is a period of increased vulnerability to the hazards of drug exposure.

Meth/amphetamine (speed) – i.e. amphetamine or the more prevalent and potent methamphetamine – and \pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) are ranked among the most popular illicit drugs consumed by North American youth today. Although the use of these two types of drugs is particularly widespread among young club/rave goers in the dance scene (Schwartz & Miller, 1997), it has also become commonplace in the general population (Degenhardt, Barker, & Topp, 2004). Trends over the past 20 years show increased initiation and regular use among adolescents (Johnston, O'Malley, Bachman, & Schulenberg, 2009). The concurrent use of meth/amphetamine and MDMA is typical among users and often occurs in the same drug-taking episode, either intentionally or not (through tablet impurity) (Clemens, McGregor, Hunt, & Cornish, 2007; Pedersen & Skrondal, 1999).

Over the past two decades, clinicians and researchers have become increasingly concerned about the putative consequences of meth/amphetamine and MDMA use. Animal models suggest neurotoxicity in response to large doses of MDMA and meth/amphetamine (Clemens et al., 2007). These effects can be potentiated when the two synthetic drugs are combined (Clemens et al., 2007). In humans, research suggests neurological and functional impairments related to cognition, memory, and psychiatric symptoms (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Depressive symptoms have been frequently linked to both meth/amphetamine and MDMA use (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Sumnall & Cole, 2005). Neurotoxicity from the two substances on 5-HT neurotransmission could be involved, given that low 5-HT functioning is a well-established biological marker of clinical depression (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009).

Adolescence is a critical period of biopsychosocial development during which negative affective disturbances become more prevalent (Rao & Chen, 2009). Although some emotional lability is characteristic and transient in adolescents, depressive symptoms can potentially disrupt normative development (Rao & Chen, 2009). Clinically depressed adolescents tend to experience delays in social, emotional, and/or cognitive development (Geller, Zimmerman, Williams, Bolhofner, & Craney, 2001). Adolescent depression is associated with a number of long-term adverse characteristics including underachievement, early pregnancy, and dysfunctional interpersonal relationships and work performance (Lynch & Clarke, 2006). The prognosis is more negative when the disorder develops in

adolescence as opposed to adulthood (Zisook et al., 2007). Interestingly, even mild and subclinical symptomatology predicts subsequent impairments in social and occupational functioning and increases the risk of major depressive disorder (Pine, Cohen, Cohen, & Brook, 1999).

The associated outcomes of drug use in adolescents are particularly disconcerting. The brain undergoes a period of extensive neuronal maturation during adolescence (Dahl, 2004). This opens a window of vulnerability to the neurotoxic effects of drug use, even at low doses and frequencies, compared to adult consumption (Dahl, 2004). MDMA and meth/amphetamine use in adolescence could interfere with the development of functional neurotransmission, particularly 5-HT neurotransmission, which could promote deficits in mood regulation. Preliminary animal evidence suggests that adolescents may be more vulnerable to MDMA-related hippocampal neurotoxicity than adults (Jacobsen, Mencl, Pugh, Skudlarski, & Krystal, 2004). Adverse developmental effects could be exacerbated when the two drugs are used in combination (Clemens et al., 2007).

Current evidence of a relation between MDMA and meth/amphetamine use and depressive symptoms primarily comes from research in adult users (Gerra et al., 2000; London et al., 2004; Parrott et al., 2002; Zweben et al., 2004). Research on MDMA use has been more extensive, but also more mixed: many studies did not show higher depressive symptoms in MDMA users compared to controls, particularly users of other drugs (Daumann et al., 2004; Roiser & Sahakian, 2004; Thomasius et al., 2003). Studies including adolescents are consistent with reports of higher symptoms in adult users of meth/amphetamine or MDMA (Degenhardt, Coffey, Moran, Carlin, & Patton, 2007; Lieb, Schuetz, Pfister, von Sydow, & Wittchen, 2002; Pedersen & Skrandal, 1999; Yen & Chong, 2006). Longitudinal studies with representative samples offer the first tangible support of a developmental link between the use of these synthetic drugs in adolescence or early adulthood and subsequent depressive symptoms in adulthood (Degenhardt et al., 2007; Lieb et al., 2002; Sutcliffe et al., 2009).

The vast majority of studies have been cross-sectional. Confounding factors pose a limitation, in particular the use of other drugs and pre-existing characteristics (Cole, Bailey, Sumnall, Wagstaff, & King, 2002; Sumnall & Cole, 2005). These characteristics include individual factors such as sex, ethnicity, intelligence, adjustment in school, and other

internalizing (anxiety) and externalising (delinquency) problems and contextual factors including relationships with parents (conflict, difficult communication) and peers (social isolation), as well as sociodemographic factors (family SES, maternal education). All of these factors relate both to depressive symptoms and substance use and could potentially give rise to a confounded association between the two phenomenon (Cole, Bailey, Sumnall, Wagstaff, & King, 2002; Sumnall & Cole, 2005). Because of these limitations, the exact directionality and nature of the association between MDMA and meth/amphetamine use and depressive symptoms remains unclear. For example, MDMA users might use the antidepressant properties of the drug (Parrott, 2007) to alleviate pre-existing depressive symptoms creating a "chicken and egg" problem. Past studies have typically considered meth/amphetamine and MDMA separately, despite frequent concurrent use and putative additive or interactive noxious effects of these drugs. Given the obvious ethical issues which preclude the use of randomized designs in this research area, well-controlled epidemiological approaches with longitudinal data can provide more compelling evidence on the developmental outcomes of drug use.

In this study, we use a population-based, longitudinal sample of adolescents to examine the prospective relationship between meth/amphetamine use and MDMA use in tenth grade and subsequent elevated depressive symptoms in eleventh grade. We consider the separate and concurrent consumption of these drugs. Synthetic drug use was considered in grade 10 because rates of use begin to become more important in middle adolescence. This may be considered an early age of onset for the use of these drugs. Depressive symptoms were considered at the end of high school, in grade 11, at a time when the rates of adolescent-onset clinical depression begin to reach elevated levels in the population (Essau & Chang, 2009). In order to secure unbiased estimates, our analytic strategy considers pre-existing individual and contextual factors, including antecedent depressive symptoms and the concurrent use of other substances in grades 7 and 8. We also examine whether the association between MDMA and meth/amphetamine use and subsequent depressive symptoms vary by gender or pre-existing depressive symptoms, as suggested by prior studies (Reneman et al., 2001; Parrott, 2006).

METHODS

Participants

Participants are from the New Approaches New Solutions (NANS) longitudinal data set (2003–2007). This sample comprises more than 6126 French-speaking students from 57 low SES high schools across the province of Quebec (Canada). Most participants ($n = 5055$) were followed from grades 7 to 11 which correspond to the first and last year of high school in Quebec. A subset ($n = 1071$) was followed from eighth grade. Consent was obtained for 77% of the eligible participants. The NANS sample is mostly Caucasian (91.3%) and approximately represented by gender (54.4% females). For the present study, the sample included all students aged 14 or 15 with available data in grade 10 ($n = 3880$). Follow-up data in grade 11 and baseline data in grades 7-8 from these participants were also used as part of study design. A total of 2161 participants (55.7%) were available at follow-up in grade 11. There were relatively few missing data on background variables collected at grades 7-8 (ranging from 0% to 22.5%). Written informed consent was obtained with signatures from all parents and participants. All self-reported questionnaires were administered in class by trained and supervised experimenters. All data collection procedures obtained IRB approval by the University of Montreal.

Measures

MDMA and Meth/amphetamine Use

MDMA use and meth/amphetamine use were assessed in grade 10 using the following items: “Have you ever used ecstasy (MDMA)?” and “Have you ever used speed (amphetamines)?”. Both items were answered on the following scale: “no”; “yes, in the last 30 days”; “yes, in the last year”; and “yes, in my life”. MDMA use (=1) as opposed to no use (=0) was coded for participants who reported having used MDMA within the year or within the month. Meth/amphetamine use (=1) as opposed to no use (=0) was coded in the same way. Both estimates were also combined to create a four-category variable, in the form of three dummy variables representing MDMA use alone, meth/amphetamine use alone, and use of both meth/amphetamine and MDMA.

Elevated Depressive Symptoms

Depressive symptoms were measured in grade 11 using an abridged version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) questionnaire (Radloff, 1977). The 16-item abridged scale assesses how individuals felt or behaved in the past week ($\alpha = .89$). Each item is answered on a 4-point scale, ranging from “rarely or none” to “most or all”. The scale has been validated for use with adolescents (Radloff, 1991). To capture symptom severity, we divided depressive symptoms into two categories of “elevated” and “low” symptoms using a total score cut off at 16 or beyond. This cut-off approximately corresponds to 1-SD above the mean as well as the 85th percentile of depressive symptoms in grade 11. This yields a proportion of participants with “elevated symptoms” which corresponds to depression prevalence estimates observed in adolescents (Kessler et al., 1994).

Potential Confounders

Concurrent Use of Other Substances. Students provided an assessment of concurrent general substance use with MDMA and meth/amphetamine use in grade 10. Frequency of alcohol use and frequency of marijuana use in the past year were assessed using a 7-point scale ranging from “never” to “more than 60 times”. The use of hard drugs (“heroin, morphine, opium, crack, etc”) in the past year and cigarette use in the past 30 days were assessed as dichotomous measures (no use; any use).

Pre-existing Individual and Contextual Characteristics. Individual, family, and peer characteristics of participants were considered as controls prior to MDMA use and meth/amphetamine use. When possible, mean scores in grades 7-8 were used to obtain more stable characteristics and reduce missing data (available score was used when one data point was missing). Pre-existing depressive symptoms were measured with the same abridged CES-D scale ($\alpha = .92$) as the outcome measure. Affective engagement to school was measured using 6-item scale rated on a 7-point Likert scale ranging from “strongly disagree” to “strongly agree” ($\alpha = .83$) (Archambault, Janosz, Fallu, & Pagani, 2009). School anxiety was measured using a 6-item scale ($\alpha = .82$), mostly composed of items from Spence’s anxiety questionnaire (Spence, 1997). Participants rated statements on a 4-point scale ranging from “never” to “always”. Academic achievement

was measured as a mean score of self-reported grades in Language arts (French) and mathematics. Grade retention was dichotomously coded as participants who were not at an age-appropriate level (i.e. participants who were 1 year behind or in a special class) in grade 7 or 8 (=1) as opposed to participants who were (=0). Delinquency was measured using a 16-item scale investigating delinquent behaviors in the past year ($\alpha = .94$), rated on a 4-point scale ranging from “never” to “very often” (Le Blanc, 1994). General intelligence was measured using the Standard Raven Progressive Matrices for adolescents at first data collection for each participant (Raven, 1996). We used the conscientiousness subscale of the Big Five Inventory (John, 1990) ($\alpha = .75$) as a proxy reflecting planning and socially appropriate inhibitory control aspects of executive functioning (MacDonald, 2008). Participants rated 9 items on a 4-point scale ranging from “never or very rarely” to “very often or always”. The scale was not available in grades 7-8 and was rather considered as a stable individual characteristic in grade 10.

Contextual controls were variables related to the family and peers of participants. Family variables included conflict with parents (4-item scale, $\alpha = .88$), positive communication with parents (3-item scale, $\alpha = .79$), and parental monitoring (7-item scale, $\alpha = .71$) (Le Blanc, 1994). Information was also collected at first data collection for each participant about maternal education (1 = high school or higher; 0 = no high school degree), broken household (1 = parents separated; 0 = parents together), and parental occupational prestige (mean of mother and father score) (Ganzeboom, De Graaf, & Treiman, 1992). Three peer controls were included: (1) drug use by closest friends (1 = yes; 0 = no); (2) social isolation (5-item on a 4-point Likert scale, $\alpha = .86$); and (3) peer social support (4-item on a 5-point Likert scale, $\alpha = .86$) (Le Blanc, 1994).

Data Analytic Procedure

We used logistic regression, estimated with maximum likelihood with robust standard errors (MLR), to model the unique contribution of MDMA and meth/amphetamine use in grade 10 in predicting subsequent elevated depressive symptoms (CES-D score of 16 or above) in grade 11. First, we tested the separate contribution of MDMA use (Model 1) and meth/amphetamine use (Model 2) in predicting elevated depressive symptoms. Second, we investigated MDMA and meth/amphetamine use together (Model 3) by creating three mutually exclusive predictors: MDMA use alone,

meth/amphetamine use alone, and concurrent use (use of both substances, whether in the same drug-taking episode or not). The chief advantage of this strategy is that it accounts for the frequent use of both drugs and directly assesses the risk associated with this concurrent use for subsequent depressive symptoms. Unadjusted and adjusted versions each model were fitted. Adjusted versions included controls for (1) pre-existing individual and contextual characteristics at baseline (grades 7-8) and (2) concurrent use of other substances in grade 10 (frequency of alcohol and cannabis use, cigarette use, and hard drugs use). Details pertaining to the associations between these controls and the outcome are presented in Appendix A. Adjusted models were also estimated adjusting for the within-school variance tied to the nested survey design.

Because of the substantial attrition between grades 10 and 11, multiple data imputation was used to estimate replacement values and preserve characteristics of the covariance matrix. Attrition in grade 11 was associated with MDMA use (OR = 1.9, 95% CI [1.5 – 2.4]) and meth/amphetamine use (OR = 1.4, 95% CI [1.1 – 1.7]) in grade 10, as well as depressive symptoms in grades 7-8 (OR = 1.011, 95% CI [1.002 – 1.019]) suggesting a potential attrition bias (see Appendix B). Compared to the participants who remained in the study, the participants who desisted also had greater scores on the following individual characteristics: they tended to be boys, to have lower intelligence, conscientiousness and school grades, to report more deviant behaviors, to be less engaged in school, and to have experienced grade retention. In terms of contextual factors, they tended to be part of a family with separated parents, with a lower socioeconomic status, and a mother with low education, to report more conflict with parents, to affiliate more with deviant and substance using peers, and to be less supported by peers and more isolated socially. Multiple imputation increases statistical power and is a preferable option for adjusting attrition bias, especially when the outcome variable is available at multiple time points (Graham, 2009). The imputation was conducted with NORM (Schafer, 1997). We included all of the study variables in the imputation procedure (Schafer, 1997). We used all of the available previous versions of each of the study variables, including time points that were not used in the study design because the best information to impute a variable can be found in prior versions of this variable. No auxiliary variable from the dataset was included. Study variables were judged to sufficiently cover individual and contextual characteristics. Twenty different datasets were imputed using NORM (Schafer, 1997). Results represent averages of

parameters from all datasets using Mplus version 6.1. Twenty different datasets were imputed and results represent averages of parameters in models fitted on all datasets using Mplus version 5.1 (Muthen & Muthen, 2006). For validation purposes, models 1 to 3 were replicated with continuous CES-D scores and both dichotomous and continuous versions were also fitted on the non imputed dataset. Results were largely similar in terms of direction and significance in all validation models.

RESULTS

Descriptives

Prevalence of MDMA use and meth/amphetamine use in grade 10 and elevated depressive symptoms in grade 11 are reported in **Table 1**. Meth/amphetamine use was more prevalent than MDMA use. Use of both meth/amphetamine and MDMA (6.7%) was more prevalent than meth/amphetamine use alone (4.9%) and MDMA use alone (1.3%). There were no gender differences in the prevalence of meth/amphetamine use and MDMA use in grade 10, as well as elevated depressive symptoms in grade 11 (CES-D score of 16 or above).

Prediction of Depressive Symptoms by MDMA Use and Meth/amphetamine Use

Table 2 reports the association between meth/amphetamine use and MDMA use in grade 10 and subsequent elevated depressive symptoms (CES-D score of 16 or above) in grade 11. Models 1 and 2 show that both MDMA use and meth/amphetamine use significantly increased the odds of having elevated depressive symptoms the following year. These relationships remained significant after adjusting for a series of pre-existing individual and contextual characteristics, including depressive symptoms at baseline, as well as the concurrent use of other substances. After adjustment, MDMA users and meth/amphetamine users were respectively 1.7 times and 1.6 times more likely than non-users to report elevated depressive symptoms the following year. Relative to other variables, these associations made the largest contributions toward predicting depressive symptoms after baseline school anxiety and depressive symptoms (though within the range of other significant controls).

In Model 3, we sought to better circumscribe the unique and combined contributions of meth/amphetamine use and MDMA use in predicting the outcome. Before adjustment, both concurrent users and meth/amphetamine only users were significantly more likely than non-users of being beyond the threshold of depressive scores. However, only combined use of MDMA and meth/amphetamine remained significantly associated with subsequent elevated depressive symptoms after adjusting for confounders. After adjustment, combined users were 1.9 times more likely than non-users to report elevated depressive symptoms the

following year. Non significance of MDMA and meth/amphetamine use only should be considered with caution, given the low prevalence within these categories (below 5%).

We attempted to rule out the possibility that the previous associations could solely depend on somatic symptoms in the measure of depressive symptomatology. Somatic symptoms could reflect transient effects of concurrent drug use in grade 11 rather than long-term depressive symptoms per se (Cole et al., 2002). We thus replicated the above models using a measure of depressive symptomatology without the 5 somatic CES-D subscale items (Radloff, 1977). Results of all models were unchanged by this modification of the outcome measure.

Finally, we undertook supplementary moderation analyses to examine the possibility that the prediction of MDMA and meth/amphetamine use could vary by gender (Reneman et al., 2001) or pre-existing depressive symptoms - consistent with a stress-diathesis view in which vulnerable individuals would be more affected by drug use (Parrott, 2006). Models 1 and 2 were replicated with interaction terms of MDMA use and meth/amphetamine use by gender, and by pre-existing depressive symptoms respectively. These terms were not statistically significant in any of the replicated models.

DISCUSSION

MDMA and meth/amphetamine use in grade 10 were uniquely associated with depressive symptoms one year later, independent of a number of important individual and contextual controls. This finding is consistent with animal and human studies suggesting long-term functional consequences of these drugs (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009; Sumnall & Cole, 2005). Our results extend this literature by providing, to our knowledge, the first clear evidence of an independent developmental link between MDMA use and meth/amphetamine use and depressive symptoms in adolescents.

Compared to non-users, MDMA users and meth/amphetamine users in grade 10 were 1.7 and 1.6 times more likely to report depressive symptoms the following year, respectively. This association was not just an artefact of somatic symptoms found in the CES-D scale, which could reflect transient symptoms of drug use rather than longer-term affective outcomes (Cole et al., 2002). Contrary to earlier suggestions (Parrott, 2006; Reneman et al., 2001), this association did not vary by gender or antecedent depressive symptoms.

Further investigation indicated that concurrent meth/amphetamine and MDMA use (i.e. use of both substances, whether in the same drug-taking episode or not) accounted for most of the predictive power between the use of these drugs and subsequent depressive symptoms. This suggests additive or synergistic adverse effects of concurrent MDMA and meth/amphetamine use. Animal studies indicate that damage from MDMA and methamphetamine use can be synergistically enhanced by their concurrent use, especially within the same consumption episode (Clemens et al., 2007). Many recreational users engage in simultaneous drug mixing and these users may be particularly at risk of developing negative affective consequences (Clemens et al., 2007). Although some users may have developed a specific preference for one or the other, concurrent users might be more experienced or heavier users in contrast to MDMA or meth/amphetamine only users, who might be “recent initiators” or “experimenters.” As such, our concurrent use variable could reflect adverse effects of both multiple drug use and of frequent and/or cumulative use. However, because this variable could primarily capture the intensive use of one substance more than the other and also because of the low prevalence of MDMA only and

meth/amphetamine only use in our sample, it would be premature to discard the notion that MDMA or meth/amphetamine use has specific adverse effects.

Although direct biological effects are plausible, mechanisms other than neurotoxic damage on the central nervous system may link synthetic drug use with later depressive symptoms. For instance, the two variables may be associated via an indirect social mechanism: synthetic drug use may increase the risk that adolescents affiliate with peer groups with a marginal culture and such affiliations may in turn produce a favourable context for the development of depressive symptoms. Synthetic drug use could also cause other types of symptoms such as cognitive symptoms, which then underlie later depressive symptoms. Conclusions regarding such mechanisms cannot be inferred from this study.

The contribution of MDMA and meth/amphetamine use (in particular concurrent usage) to the prediction of subsequent depressive symptoms is relatively modest, but remarkable enough to be interpreted as nontrivial. Modest contributions can have significant clinical implications from a population-health perspective. This may be especially true in this case, given that drug-related consequences were considered in a low risk sample of youth at a time when the large majority of users were probably early in their trajectory of use. Depressive symptoms can influence delays or impediments in developmental milestones and social and occupational functioning (Geller et al., 2001; Rao & Chen, 2009). Any potential contribution of MDMA and meth/amphetamine use toward depressive symptoms should be taken seriously considering the risk of drug-induced neurotoxicity. Hence, from a cumulative risk perspective, adding the use of these drugs to the typical challenges and crises of adolescence might chart a life-course toward poorer mental health prognosis.

In addition to a prospective-longitudinal design, the main strength of this study was comprehensive control for important confounds that have not been consistently considered in previous work. We included individual and contextual characteristics antecedent to MDMA and meth/amphetamine use, particularly pre-existing depressive symptoms, and the use of other substances. Significant controls mainly reflected pre-existing psychological vulnerabilities (depressive symptoms, school anxiety) or individual difficulties (low conscientiousness, delinquency, and grade retention), reinforcing the need to control for such factors (Sumnall & Cole, 2005). Surprisingly, none of the substance use controls

predicted subsequent depressive symptoms in our models, contradicting results from previous studies involving cannabis in particular (Fergusson, Horwood, & Swain-Campbell, 2002). Nevertheless, findings have been mixed and typically depend on temporal and measurement factors (Moore et al., 2007).

This study is not without limitations. First, despite our extensive control for other drug use, we cannot rule out additive or interactive effects of meth/amphetamine and MDMA use coupled with other drugs (Cole et al., 2002). Synthetic drug use may notably interact with antidepressant medication for adolescents who are treated for their depressive symptoms. Second, all measures were self-reports, which is both a strength and limitation. The exact content of tablets sold as MDMA or meth/amphetamine eludes users (Cole et al., 2002). Fourth, attrition also poses a threat as in most longitudinal studies. Our confidence is reinforced by the fact that incomplete data were imputed and the direction and significance of results were largely similar with and without imputation.

Future research needs to better define which parameters of synthetic drug use matter most in predicting depressive outcomes in terms of frequency, quantity, trajectory and/or context of use. This includes specifying exactly how the concurrent use of these drugs increases the risk of such outcomes. Research that determines whether adolescent-onset versus adult-onset use has distinct associations with the development of depressive symptomatology, both at the neurobiological and functional levels, is also warranted. Longitudinal data, particularly mixed biological and self-report, are most desirable to achieve this purpose.

This study has important public health implications for adolescent populations. More evidence is still needed to secure more causal interpretations of meth/amphetamine and MDMA exposure in the development of depressive symptoms, and to determine the role of drug-induced 5-HT neurotoxicity. Nevertheless, our results concur with others and imply a ‘principle of caution’ in messages targeting adolescents, upholding that MDMA and meth/amphetamine exposure, particularly when concurrent, likely increases the risk of experiencing disruptions in affective symptomatology.

REFERENCES

- Archambault, I., Janosz, M., Fallu, J.-S., & Pagani, L. S. (2009). Student engagement and its relationship with early high school dropout. *Journal of Adolescence*, *32*(3), 651-670. doi: 10.1016/j.adolescence.2008.06.007
- Clemens, K. J., McGregor, I. S., Hunt, G. E., & Cornish, J. L. (2007). MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev*, *26*(1), 9-15. doi: 10.1080/09595230601036945
- Cole, J. C., Bailey, M., Sumnall, H. R., Wagstaff, G. F., & King, L. A. (2002). The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction*, *97*(12), 1531-1536.
- Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. Keynote address. *Ann N Y Acad Sci*, *1021*, 1-22. doi: 10.1196/annals.1308.001
- Daumann, J., Hensen, G., Thimm, B., Rezk, M., Till, B., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation. *Psychopharmacology (Berl)*, *173*(3-4), 398-404. doi: 10.1007/s00213-003-1719-0
- Degenhardt, L., Barker, B., & Topp, L. (2004). Patterns of ecstasy use in Australia: findings from a national household survey. *Addiction*, *99*(2), 187-195.
- Degenhardt, L., Coffey, C., Moran, P., Carlin, J. B., & Patton, G. C. (2007). The predictors and consequences of adolescent amphetamine use: findings from the Victoria Adolescent Health Cohort Study. *Addiction*, *102*(7), 1076-1084. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01839.x
- Fergusson, D. M., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*, *97*(9), 1123-1135. doi: http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00103.x
- Ganzeboom, H. B. G., De Graaf, P. M., & Treiman, D. J. (1992). A standard international socio-economic index of occupational status. *Social Science Research*, *21*(1), 1-56. doi: 10.1016/0049-089x(92)90017-b

- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., & Craney, J. L. (2001). Adult psychosocial outcome of prepubertal major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 40*(6), 673-677. doi: 10.1097/00004583-200106000-00012
- Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano, M., Neri, E., . . . Brambilla, F. (2000). Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry, 47*(2), 127-136.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2009). Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci, 11*(3), 305-317.
- Graham, J. W. (2009). Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu Rev Psychol, 60*, 549-576. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085530
- Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Pugh, K. R., Skudlarski, P., & Krystal, J. H. (2004). Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology (Berl), 173*(3-4), 383-390. doi: 10.1007/s00213-003-1679-4
- John, O. P. (1990). The "Big Five" factor taxonomy: Dimensions of personality in the natural language and in questionnaires. In L. A. Pervin (Ed.), *Handbook of Personality: Theory and Research* (pp. 66-100). New York: Guilford.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2009). *Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2008: Volume I, Secondary school students (NIH Publication No. 09-7402)*. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., . . . Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry, 51*(1), 8-19.
- Le Blanc, M., McDuff P, Fréchette, M. (1994). *Manuel sur des mesures de l'adaptation sociale et personnelle pour les adolescents québécois*. Montréal: Université de Montréal, Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant.
- Lieb, R., Schuetz, C. G., Pfister, H., von Sydow, K., & Wittchen, H.-U. (2002). Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug and Alcohol Dependence, 68*(2), 195-207. doi: 10.1016/s0376-8716(02)00190-4

- London, E. D., Simon, S. L., Berman, S. M., Mandelkern, M. A., Lichtman, A. M., Bramen, J., . . . Ling, W. (2004). Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry*, *61*(1), 73-84. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.73
- Lynch, F. L., & Clarke, G. N. (2006). Estimating the economic burden of depression in children and adolescents. *Am J Prev Med*, *31*(6 Suppl 1), S143-151. doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.001
- MacDonald, K. B. (2008). Effortful control, explicit processing, and the regulation of human evolved predispositions. *Psychol Rev*, *115*(4), 1012-1031. doi: 10.1037/a0013327
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, *370*(9584), 319-328. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61162-3
- Muthen, L. K., & Muthen, B. O. (2006). Mplus User Guide. Los Angeles, CA
- Parrott, A. C. (2006). MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol*, *20*(2), 147-163. doi: 10.1177/0269881106063268
- Parrott, A. C. (2007). The psychotherapeutic potential of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an evidence-based review. *Psychopharmacology*, *191*(2), 181-193. doi: 10.1007/s00213-007-0703-5
- Parrott, A. C., Buchanan, T., Scholey, A. B., Heffernan, T., Ling, J., & Rodgers, J. (2002). Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Hum Psychopharmacol*, *17*(6), 309-312. doi: 10.1002/hup.415
- Pedersen, W., & Skrandal, A. (1999). Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction*, *94*(11), 1695-1706.
- Pine, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. (1999). Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry*, *156*(1), 133-135.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385-401. doi: 10.1177/014662167700100306

- Radloff, L. S. (1991). The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. *Journal of Youth and Adolescence*, *20*(2), 149-166. doi: 10.1007/bf01537606
- Rao, U., & Chen, L. A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(1), 45-62.
- Raven, J., Court, JH, Raven, J. (1996). *Standard Progressive Matrices*. Oxford: Oxford Psychologists Press.
- Reneman, L., Booij, J., de Bruin, K., Reitsma, J. B., de Wolff, F. A., Gunning, W. B., . . . van den Brink, W. (2001). Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*, *358*(9296), 1864-1869. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06888-x
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2004). Relationship between ecstasy use and depression: a study controlling for poly-drug use. *Psychopharmacology (Berl)*, *173*(3-4), 411-417. doi: 10.1007/s00213-003-1705-6
- Schafer, J. (1997). *Analysis of Incomplete Multivariate Data*. New York: Chapman & Hall.
- Schwartz, R. H., & Miller, N. S. (1997). MDMA (ecstasy) and the rave: a review. *Pediatrics*, *100*(4), 705-708.
- Spence, S. H. (1997). Structure of anxiety symptoms among children: a confirmatory factor-analytic study. *J Abnorm Psychol*, *106*(2), 280-297.
- Sumnall, H. R., & Cole, J. C. (2005). Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, *19*(1), 84-92. doi: 10.1177/0269881105048901
- Sutcliffe, C. G., German, D., Sirirojn, B., Latkin, C., Aramrattana, A., Sherman, S. G., & Celentano, D. D. (2009). Patterns of methamphetamine use and symptoms of depression among young adults in northern Thailand. *Drug & Alcohol Dependence*, *101*(3), 146-151.
- Thomasius, R., Petersen, K., Buchert, R., Andresen, B., Zapletalova, P., Wartberg, L., . . . Schmoltdt, A. (2003). Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)*, *167*(1), 85-96. doi: 10.1007/s00213-002-1383-9

- Yen, C. F., & Chong, M. Y. (2006). Comorbid psychiatric disorders, sex, and methamphetamine use in adolescents: a case-control study. *Compr Psychiatry, 47*(3), 215-220. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.07.006
- Zisook, S., Lesser, I., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Fava, M., . . . Rush, A. J. (2007). Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry, 164*(10), 1539-1546. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101757
- Zweben, J. E., Cohen, J. B., Christian, D., Galloway, G. P., Salinardi, M., Parent, D., & Iguchi, M. (2004). Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict, 13*(2), 181-190. doi: 10.1080/10550490490436055

TABLES

Table 1

Prevalence of MDMA and Meth/amphetamine Exposure in Grade 10 and Elevated Depressive Symptoms in Grade 11 (N = 3880)

| | No (%) ^a | | |
|---|---------------------|------------|------------|
| | Females | Males | Total |
| MDMA use | 152 (7.2) | 158 (8.9) | 310 (8.0) |
| Meth/amphetamine use | 236 (11.2) | 215 (12.1) | 451 (11.6) |
| Elevated depressive symptoms ^b | 326 (15.5) | 258 (14.6) | 584 (15.1) |

No = number.

^a prevalences were derived from the first imputed dataset: Females (n = 2210), Males (n = 1770), Total (n= 3880).

^b Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) score of 16 or above.

Table 2

Association Between Meth/amphetamine and MDMA use in Grade 10 and Elevated Depressive Symptoms in Grade 11 (N = 3880)

| | Elevated Depressive Symptoms ^a , OR (95% CI) | |
|---------------------------|---|------------------------------|
| | Unadjusted | Adjusted ^b |
| Model 1 | | |
| MDMA use | 2.4 (1.6 - 3.5) ^c | 1.7 (1.1 - 2.6) ^c |
| Model 2 | | |
| Meth/amphetamine use | 2.1 (1.5 - 2.9) ^c | 1.6 (1.1 - 2.3) ^c |
| Model 3 | | |
| Meth/amphetamine use only | 1.7 (1.1 - 2.7) ^c | 1.4 (0.8 - 2.4) |
| MDMA use only | 2.1 (0.9 - 5.0) | 1.5 (0.6 - 4.1) |
| Concurrent use | 2.5 (1.6 - 3.8) ^c | 1.9 (1.2 - 2.9) ^c |

OR = odds ratios, CI = confidence intervals.

^a Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) score of 16 or above.

^b adjusted for the use of other substances in grade 10 (frequency of alcohol Use, frequency of marijuana use, hard drugs use, cigarette use), conscientiousness in grade 10, and pre-existing individual and contextual characteristics in grades 7-8 (depressive symptoms, affective engagement to school, school anxiety, academic achievement, grade retention, delinquency, intelligence, conflict with parents, positive communication with parents, parental monitoring, maternal education, intact/non intact household, parental occupational prestige, drug use by best friends, peer social support, social isolation).

^c significant findings.

APPENDICES

Appendix A

Univariate Associations between Control Variables and MDMA use, METH use, and Depressive Symptoms (N = 3880)

| | Odds Ratios, 95% Confidence Intervals | | |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| | MDMA use (Grade 10) | METH use (Grade 10) | Depressive Symptoms (Grade11) ^b |
| Individual Controls (Grades 7-8) | | | |
| Intelligence (Raven) | 0.998 (0.984 - 0.992) ^c | 0.989 (0.985 - 0.993) ^c | 1.0 (1.0 - 1.0) |
| Sexe (1 = male) | 1.2 (0.9 - 1.7) | 1.1 (0.9 - 1.4) | 0.9 (0.7 - 1.1) |
| School grades | 0.96 (0.95 - 0.97) ^c | 0.96 (0.95 - 0.97) ^c | 0.98 (0.97 - 0.99) ^c |
| General delinquency | 1.08 (1.06 - 1.10) ^c | 1.09 (1.07 - 1.10) ^c | 1.0202 (1.0004 - 1.0404) ^c |
| Social anxiety | 1.0 (0.8 - 1.3) | 1.0 (0.9 - 1.2) | 1.8 (1.5 - 2.2) ^c |
| Affective school engagement | 1.3 (1.2 - 1.4) ^c | 1.3 (1.2 - 1.4) ^c | 1.1 (1.0 - 1.2) |
| Grade retention (1 = grade behind or special class) | 1.4 (1.0 - 2.0) | 1.7 (1.1 - 2.6) ^c | 0.7 (0.5 - 1.2) |
| Big Five conscientiousness ^a | 0.3 (0.2 - 0.4) ^c | 0.4 (0.3 - 0.5) ^c | 0.5 (0.4 - 0.7) ^c |
| Depressive symptoms | 1.04 (1.03 - 1.06) ^c | 1.04 (1.03 - 1.06) ^c | 1.06 (1.04 - 1.07) ^c |
| Contextual Controls (Grades 7-8) | | | |
| Broken household (1 = yes) | 1.4 (1.1 - 1.7) ^c | 1.4 (1.1 - 1.7) ^c | 1.2 (0.9 - 1.6) |
| Family SES | 1.0 (1.0 - 1.1) | 1.0 (1.0 - 1.0) | 1.0 (1.0 - 1.0) |
| Maternal education (1 = high school degree or higher) | 0.7 (0.5 - 1.1) | 0.6 (0.4 - 0.8) ^c | 0.8 (0.5 - 1.2) |
| Conflict with parents | 1.8 (1.5 - 2.2) ^c | 1.9 (1.6 - 2.2) ^c | 1.7 (1.4 - 2.0) ^c |
| Parental monitoring | 0.6 (0.4 - 1.0) | 0.4 (0.3 - 0.7) ^c | 1.0 (0.6 - 1.6) |
| Positive communication with parents | 0.7 (0.6 - 0.9) ^c | 0.6 (0.6 - 0.8) ^c | 0.7 (0.6 - 0.8) ^c |
| Peer substance use (1 = yes) | 3.2 (3.0 - 3.4) ^c | 3.9 (3.1 - 4.7) ^c | 1.5 (1.2 - 1.9) ^c |
| Peer support | 0.8 (0.7 - 0.9) ^c | 0.8 (0.7 - 0.9) ^c | 0.9 (0.8 - 1.1) |
| Social isolation | 1.2 (1.0 - 1.5) | 1.1 (0.9 - 1.4) | 1.5 (1.2 - 1.8) ^c |

Appendix A (Cont.)

Univariate Associations between Control Variables and MDMA use, METH use, and Depressive Symptoms

| | Odds Ratios, 95% Confidence Intervals | | |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| | MDMA use (Grade 10) | METH use (Grade 10) | Depressive Symptoms (Grade11) ^b |
| Other Substance Use Controls (Grade 10) | | | |
| Alcohol use | 1.03 (1.02 - 1.03) ^c | 1.026 (1.022 - 1.030) ^c | 1.005 (1.001 - 1.009) ^c |
| Cannabis use | 1.03 (1.03 - 1.04) ^c | 1.035 (1.031 - 1.039) ^c | 1.0 (1.0 - 1.0) |
| Cigarette use (1 = yes) | 11.5 (8.9 - 15.0) ^c | 9.5 (7.7 - 11.8) ^c | 1.7 (1.3 - 2.3) ^c |
| Hard drugs use (1 = yes) | 13.5 (8.9 - 20.5) ^c | 8.3 (5.9 - 11.5) ^c | 2.0 (1.3 - 3.1) ^c |

^a assessed in Grade 10

^b score of 16 or above

^c significant associations

Appendix B

Univariate Associations between Study Variables and Dropout Status in Grade 11

| | Dropout, OR (95% CI) ^a |
|---|--------------------------------------|
| Main Predictors (Grade 10) | |
| MDMA use (1 = any use) | 1.9 (1.5 - 2.4) ^c |
| METH use (1 = any use) | 1.4 (1.1 - 1.7) ^c |
| Individual Controls (Grades 7-8) | |
| Intelligence (Raven) | 0.993 (0.991 - 0.996) ^c |
| Sexe (1 = male) | 1.3 (1.2 - 1.5) ^c |
| School grades | 0.97 (0.96 - 0.98) ^c |
| General delinquency | 1.04 (1.03 - 1.05) ^c |
| Social anxiety | 1.09 (0.98 - 1.21) |
| Affective school engagement | 1.12 (1.05 - 1.18) ^c |
| Grade retention (1 = grade behind or special class) | 1.4 (1.1 - 1.8) ^c |
| Big Five conscientiousness ^b | 0.7 (0.6 - 0.8) ^c |
| Depressive symptoms | 1.011 (1.002 - 1.019) ^c |
| Contextual controls (Grades 7-8) | |
| Broken household (1 = yes) | 1.4 (1.2 - 1.6) ^c |
| Family SES | 1.004 (1.0002 - 1.0078) ^c |
| Maternal education (1 = high school degree or higher) | 0.8 (0.6 - 1.0) ^c |
| Conflict with parents | 1.3 (1.2 - 1.5) ^c |
| Parental monitoring | 1.0 (0.8 - 1.3) |
| Positive communication with parents | 1.0 (0.9 - 1.1) |
| Peer substance use (1 = yes) | 1.2 (1.1 - 1.4) ^c |
| Peer support | 0.91 (0.85 - 0.98) ^c |
| Social isolation | 1.1 (0.9 - 1.3) |
| Other Substance Use Controls (Grade 10) | |
| Alcohol use | 1.006 (1.004 - 1.009) ^c |
| Cannabis use | 1.009 (1.006 - 1.011) ^c |
| Cigarette use (1 = yes) | 1.8 (1.6 - 2.2) ^c |
| Hard drugs use (1 = yes) | 2.5 (1.9 - 3.2) ^c |

OR = odds ratios, CI = confidence intervals.

^a N = between 3006 and 3880, depending on missing data.

^b assessed in grade 10.

^c significant associations.

CHAPITRE III: DISCUSSION

RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'objectif de cette thèse était de contribuer à clarifier la nature de l'association entre la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites chez les adolescents. Ces deux phénomènes sont prévalents, typiquement initiés à l'adolescence et liés à des coûts sociaux considérables (réussite éducative et occupationnelle, qualité de vie, mortalité, etc.), qui sont amplifiés lorsqu'il y a cooccurrence et initiation en jeune âge (Rao & Chen, 2008). Les deux études réalisées ont été centrées sur l'usage de cannabis (étude 1) et de deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamines (*speed*) (étude 2), qui sont les drogues illicites dont l'usage est le plus prévalent chez les adolescents au Québec (Dubé et al., 2009) et aux États-Unis (Johnston et al., 2011).

Théoriquement, l'association entre l'usage de substances et les symptômes dépressifs peut prendre trois formes principales, qui ne sont pas forcément exclusives: 1) l'usage de drogues peut influencer la symptomatologie dépressive, 2) la symptomatologie dépressive peut influencer l'usage de drogues et 3) les deux manifestations peuvent être issues de facteurs de risque communs. Dans cette thèse, ces différentes possibilités ont été explorées à l'aide d'une méthodologie longitudinale conduite sur un large échantillon de jeunes adolescents québécois fréquentant l'école secondaire en milieu défavorisé (SIAA).

Étude 1 : Liens prospectifs bidirectionnels entre l'usage de cannabis et la symptomatologie dépressive

L'étude 1 a examiné des liens prospectifs bidirectionnels entre l'usage de cannabis et la symptomatologie dépressive du début à la fin du secondaire et l'existence de mécanismes psychosociaux pouvant contribuer à expliquer ces liens. Les résultats ont indiqué que l'usage général, et non spécifiquement fréquent, de cannabis en secondaire 2 était prédictif de symptômes dépressifs élevés en secondaire 5. À l'inverse, les symptômes dépressifs en secondaire 2 se sont avérés prédictifs d'un usage fréquent, mais pas du simple usage de cannabis en secondaire 5. Ces relations ont persisté après l'ajustement pour une série de variables potentiellement confondantes d'importance (symptômes dépressifs antérieurs, usage d'autres substances, facteurs de risque communs). Aucune différence entre les genres n'a été détectée par rapport à ces relations.

En termes de mécanismes, l'étude 1 suggère que l'usage de cannabis est susceptible de contribuer au risque dépressif ultérieur par un lien principalement indirect, impliquant l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs. Ce mécanisme est soutenu par les analyses montrant que le lien prospectif entre l'usage de cannabis en secondaire 2 et les symptômes dépressifs en secondaire 5 a été complètement médiatisé par l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs en secondaire 4. Par ailleurs, le fait que seul l'usage, et non l'usage fréquent de cannabis ait été indépendamment associé aux symptômes dépressifs ultérieurs après ajustement pour des variables confondantes tend également à soutenir la plausibilité d'un mécanisme indirect, puisqu'un mécanisme direct de neurotoxicité implique en principe une relation de type dose-réponse (Degenhardt et al., 2003).

L'usage de cannabis pourrait contribuer à la fréquentation de pairs déviants et consommateurs en raison du caractère illicite de la substance, qui fait en sorte que celle-ci doit être achetée et consommée dans un contexte social d'isolement et de criminalité (Fergusson, Horwood, et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997). Ce processus pourrait être comparativement moins important pour les drogues licites (tabac, alcool) même si ces drogues sont interdites à l'adolescence. En ce sens, l'usage de cannabis pourrait jouer un rôle pivot dans l'établissement d'affiliations déviantes. Une fois établie, la fréquentation d'un milieu de déviance et de consommation pourrait être associée au développement de problèmes affectifs par le stress et les événements négatifs liés à la criminalité plus large qui y est souvent rattachée et par la piètre qualité des relations interpersonnelles développées entre jeunes déviants (Audrain-McGovern, Rodriguez, & Kassel, 2009). Tel que suggéré par Fergusson et Horwood (Fergusson, Horwood, et al., 2002; Fergusson & Horwood, 1997), ce mécanisme social pourrait anticiper une foule de conséquences négatives liées à l'usage précoce de cannabis, incluant des problèmes académiques et occupationnels (Lynskey & Hall, 2000) et ne pas être spécifique aux problèmes psychologiques. D'autres conséquences pourraient agir comme précurseurs des symptômes dépressifs (Marmorstein & Iacono). Enfin, ce mécanisme pourrait être « développementalement » spécifique à l'initiation en jeune âge, étant donné que les analyses n'ont pas montré de lien entre l'usage de cannabis plus tard (secondaire 4) et les symptômes dépressifs subséquents. Une possibilité est que l'usage de cannabis constitue un comportement moins marginal, ou davantage normatif, à la fin relativement au début du

secondaire et que ce comportement devienne donc moins lié à la fréquentation d'individus exclusivement déviants avec le temps.

En ce qui a trait à l'association inverse des symptômes dépressifs vers l'usage fréquent de cannabis, les analyses pointent vers des liens à la fois directs et indirects. Le lien direct observé pourrait refléter un mécanisme d'automédication (Khantzian, 1985, 1997), selon lequel les jeunes dépressifs cherchent à traiter leurs symptômes par l'usage de cannabis. Le fait que les symptômes dépressifs anticipent un usage lourd, et non le simple usage, est compatible avec cette idée. En effet, le modèle d'automédication (Khantzian, 1985, 1997) ne prédit pas qu'un individu initie la consommation d'une substance afin de contrôler des symptômes, mais plutôt qu'un individu réalise, avec l'usage, que la substance procure des effets soulageants, ce qui entraîne le développement d'une consommation plus lourde et plus problématique avec le temps.

Les liens indirects obtenus dans l'étude suggèrent que les symptômes dépressifs pourraient également représenter un risque vis-à-vis de la consommation de cannabis par le biais d'une influence négative sur les liens sociaux des adolescents, en favorisant d'une part leur affiliation à des pairs déviants et consommateurs et en diminuant d'autre part leur attachement prosocial à l'institution scolaire. Plusieurs théories mises de l'avant pour expliquer l'étiologie de la consommation, comme la théorie du contrôle (Hirschi, 1969), la théorie intégrée de Elliott sur la délinquance et l'usage de drogues (Elliott, Huizinga, & Ageton, 1985), le modèle de développement social (Catalano & Hawkins, 1996) et la théorie de la socialisation primaire (Oetting & Donnermeyer, 1998), accordent une place centrale à la balance des liens d'attachement que les adolescents entretiennent avec différentes unités de socialisation prosociales (ex : école, famille) et déviantes (ex : amis marginaux). Ces liens sont conçus comme primordiaux dans la mesure où les jeunes qui sont attachés à une unité de socialisation tendent à adopter les normes, les comportements et les valeurs qui y prédominent (Catalano, Haggerty, Oesterle, Fleming, & Hawkins, 2004). En s'affiliant à des pairs déviants et consommateurs, les adolescents peuvent être entraînés à consommer eux-mêmes par la diffusion de normes et d'attitudes favorables à l'usage de drogues, par une augmentation des opportunités de consommer ainsi que par des mécanismes d'apprentissage social, tels que l'imitation, le modelage et les pressions sociales directes (Pandina, Johnson, & White, 2010). En revanche, un lien émotionnel

positif unissant les jeunes à l'école est typiquement considéré comme un signe de bon ajustement (Bond et al., 2007; Loukas, Ripperger-Suhler, & Horton, 2009; Maddox & Prinz, 2003; Resnick et al., 1997). En général, les jeunes attachés à l'école internalisent et cherchent à rencontrer les attentes de la société, sont intégrés normativement et forment des relations de soutien avec leurs professeurs et avec des amis prosociaux (Maddox & Prinz, 2003; Whitlock, 2006). Selon la théorie du contrôle (Hirschi, 1969) et le modèle de développement social (Catalano & Hawkins, 1996), l'attachement à l'école agit en quelque sorte comme un contrôle informel, en incitant les adolescents à ne pas s'engager dans des comportements qui sont contraires aux valeurs et aux comportements retrouvés dans l'institution à laquelle ils croient et désirent se conformer.

Il est plausible que les jeunes aux prises avec des symptômes dépressifs puissent se détacher de l'école et graviter vers des pairs déviants en raison de difficultés à s'investir positivement dans leurs activités scolaires et dans des relations interpersonnelles auprès de pairs prosociaux et de professeurs. En effet, les problèmes de santé mentale comme la symptomatologie dépressive tendent à générer une détresse émotionnelle et à nuire au bon développement social et académique des adolescents (Keyes, 2006). Selon le modèle de développement social (Catalano & Hawkins, 1996), l'attachement à des unités prosociales se consolide par des expériences de socialisation positives qui dépendent en grande partie des opportunités et des habiletés dont les adolescents disposent. La symptomatologie des jeunes dépressifs pourrait interférer avec leurs opportunités et leurs habiletés de socialisation, compromettant ainsi le développement d'un bon attachement prosocial à l'école. Un mécanisme similaire est proposé dans la théorie de l'auto-dérogation (*Self-Derogation Theory*) (Kaplan, 1975), qui suggère que les jeunes ayant une faible estime de soi sont à risque de devenir aliénés des valeurs et des modèles conventionnels et conséquemment de s'affilier à des amis déviants, ce qui peut mener au développement de comportements de consommation.

Les mécanismes psychosociaux étudiés dans la première étude vont dans le sens de l'attention grandissante accordée aux cascades développementales dans l'étude des mécanismes sous-tendant la cooccurrence de problèmes d'adaptation multiples. Les cascades développementales réfèrent aux conséquences cumulatives pour le développement des multiples interactions et transactions qui surviennent dans les organismes en

développement et qui s'étendent d'un niveau à un autre (ex : du biologique au comportemental) et de systèmes à d'autres (ex : du système individuel au système social) (Masten & Cicchetti, 2010). Ces effets ont été décrits de différentes façons dans la littérature (ex : réactions en chaîne, effets boule-de-neige, effets de débordements, etc.) (Masten & Cicchetti, 2010). De manière générale, ces modèles suggèrent que la compétence dans une sphère favorise la compétence dans d'autres sphères (*competence begets competence*) et qu'à l'inverse, les problèmes d'adaptation favorisent le développement d'autres problèmes d'adaptation. Il se pourrait qu'une altération de l'attachement social des jeunes, caractérisée par une dégradation des liens prosociaux avec l'école au profit de liens avec des amis déviants, puisse représenter une pierre angulaire dans plusieurs cascades développementales à l'adolescence, étant donné que ce type de mécanisme se trouve abordé dans plusieurs modèles (ex : modèle de double échec (Patterson, DeBaryshe, & Ramsey, 1989), théorie de l'auto-dérogation (Kaplan, 1975)). Plus précisément, plusieurs problèmes d'adaptation individuels des jeunes pourraient entraîner l'impact négatif commun de faire dévier leur trajectoire sociale à l'adolescence, ce qui pourrait en retour contribuer à cristalliser leurs vulnérabilités individuelles initiales en des problèmes plus chroniques, intenses et généralisés à long terme, notamment en compromettant l'acquisition d'habiletés académiques et sociales qui sont des pré-requis au bon ajustement à l'âge adulte (Masten & Cicchetti, 2010).

En plus des liens directs et indirects qui viennent d'être discutés, les résultats de l'étude 1 suggèrent que des facteurs de risque communs pourraient anticiper l'usage de cannabis et les symptômes dépressifs. Dans l'ensemble des modèles effectués, les associations prospectives ont été soit éliminées, soit réduites après l'ajustement pour des variables confondantes antérieures. Ces résultats sont conformes avec la notion voulant que certaines sources de désavantage individuel (ex : intelligence limitée, faible autocontrôle) ou social (ex : pratiques parentales déficitaires, milieux de vie désorganisés, conditions socioéconomique précaires) précoces puissent anticiper les deux manifestations (Byrne, Jones, & Williams, 2004; Degenhardt et al., 2003). Comme dans toute recherche observationnelle, il demeure toujours possible que des variables confondantes non considérées expliquent les liens directs et indirects qui ont été observés.

En conclusion, les résultats de la première étude offrent un soutien à trois formes d'association: une influence potentielle indirecte de l'usage de cannabis vers les symptômes dépressifs, une influence potentielle directe et indirecte des symptômes dépressifs vers l'usage de cannabis et une influence potentielle de facteurs de risque communs sur les deux phénomènes. Bien que cela n'ait pas été testé formellement, les résultats suggèrent que la symptomatologie dépressive pourrait être associée à l'initiation plutôt qu'à l'aggravation de la consommation de cannabis. Enfin, il importe de rappeler que les associations trouvées ici peuvent différer de ce qui aurait été observé à d'autres périodes développementales ou en considérant d'autres paramètres d'usage (ex : usage problématique plutôt que usage ou fréquence d'usage).

Étude 2 : Associations prospectives entre l'usage de MDMA et de méth/amphétamines et la symptomatologie dépressive

La deuxième étude de cette thèse a examiné le lien prospectif entre l'usage de deux drogues de synthèse, le MDMA (*ecstasy*) et les méth/amphétamine (*speed*) et les symptômes dépressifs un an plus tard. Le lien inverse (i.e. des symptômes dépressifs vers l'usage de ces drogues) n'a pas été analysé étant donné que deux études antérieures conduites à partir du même échantillon avaient conclu à l'absence d'un tel lien (Fallu et al., 2008; Gagnon et al., 2011). En conformité avec l'hypothèse de départ, les résultats de l'étude ont montré des prédictions indépendantes, quoique modestes, des symptômes dépressifs ultérieurs en secondaire 5 par l'usage de MDMA et de méth/amphétamines l'année précédente. Lorsque les deux drogues ont été considérées conjointement, leur usage concomitant mais pas exclusif s'est avéré prédictif des symptômes dépressifs. Il demeure néanmoins difficile de conclure sur l'usage exclusif de chacune des deux drogues compte tenu des faibles prévalences de ce type d'usage. Aucune différence entre les genres n'a été détectée dans les analyses. Ces résultats permettent d'établir pour la première fois l'existence d'un risque posé par l'usage de drogues de synthèse par rapport au développement de symptômes dépressifs chez les adolescents, en montrant sa *précédence* par l'entremise d'un devis longitudinal à large échelle et sa *relative indépendance* par un contrôle pour les principales hypothèses rivales retenues dans la littérature (usage d'autres drogues, symptômes dépressifs initiaux, facteurs de risque individuels et contextuels pouvant influencer les deux phénomènes).

Les associations prospectives observées pourraient représenter un mécanisme de neurotoxicité, ce qui correspond à l'hypothèse la plus fréquemment évoquée et la plus plausible dans la littérature. Le MDMA et les méth/amphétamines sont toxiques pour les neurones monoaminergiques (surtout dopaminergiques et sérotoninergiques) chez les animaux et comme ces neurones sont impliqués dans une variété de réponses affectives et comportementales, il existe une crainte réelle que leur consommation puisse entraîner des déficits fonctionnels à long terme au niveau de la symptomatologie dépressive et de multiples autres problèmes (agressivité, anxiété, mémoire, etc.) (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2009). Les résultats de l'étude suggèrent que ces déficits pourraient être spécifiques ou plus importants lorsque le MDMA et les méth/amphétamines sont consommés de manière concomitante, ce qui est compatible avec des études chez les animaux ayant montré des effets neurotoxiques potentialisés par leur usage combiné, particulièrement dans les mêmes épisodes (Clemens, McGregor, Hunt, & Cornish, 2007). Ceci dit, l'usage concomitant dans l'étude pourrait simplement étiqueter les usagers plus lourds et ainsi refléter un effet de fréquence plutôt que de combinaison (ou les deux). Malgré la plausibilité d'éventuels mécanismes de neurotoxicité, ces mécanismes n'ont pas été directement testés dans l'étude et demeurent hypothétiques. D'autres mécanismes pourraient être en jeu. Par exemple, l'usage de drogues de synthèse pourrait augmenter le risque de symptômes dépressifs via un mécanisme psychosocial indirect, comme dans le cas du cannabis, ou représenter un marqueur d'autres problèmes d'adaptation qui sont associés prospectivement à la symptomatologie dépressive.

Enfin, l'étude 2 suggère que l'usage de drogues de synthèse et les symptômes dépressifs pourraient être anticipés, du moins en partie, par des facteurs de risque communs. Toutes les associations observées dans l'étude ont été réduites (de l'ordre de 20% à 30%) et les intervalles de confiance ont été rapprochés de zéro après l'incorporation des variables confondantes individuelles et contextuelles. Il demeure possible, à l'instar de l'étude 1 et de toute autre étude observationnelle, que les associations observées puissent être mieux expliquées par des variables confondantes omises, même si l'échantillon SIAA permet de contrôler pour un vaste éventail de facteurs de risque potentiellement communs.

En somme, les résultats de la deuxième étude de la thèse offrent un soutien à deux formes d'association : une influence potentielle de l'usage de drogues de synthèse vers les

symptômes dépressifs et une influence potentielle de facteurs de risque communs antérieurs sur les deux phénomènes. Pris conjointement avec des travaux antérieurs indiquant l'absence d'un risque prospectif des symptômes dépressifs vers l'usage de drogues de synthèse, ces résultats suggèrent que les symptômes dépressifs sont davantage susceptibles de représenter une conséquence qu'une cause de l'usage de drogues de synthèse.

Signification à long terme des associations observées

Une question qui demeure en suspens par rapport aux études empiriques de cette thèse renvoie à la portée à court ou long terme des phénomènes observés. L'on peut se questionner à savoir si les comportements de consommation et les symptômes dépressifs observés pendant la période du secondaire sont transitoires ou susceptibles de perdurer à l'âge adulte. L'adolescence est une période singulière, puisqu'il s'agit à la fois d'une période où les jeunes rencontrent des difficultés temporaires liées à une série de bouleversements biopsychosociaux, mais également où sont initiés plusieurs problèmes qui peuvent se poursuivre jusqu'à l'âge adulte, dont les problèmes affectifs et de consommation. Voici quelques éléments pouvant aider à évaluer la portée des résultats.

De manière générale, la symptomatologie dépressive est initiée à l'adolescence et est caractérisée par une grande continuité dans le temps. Si la dépression à l'adolescence était jadis conçue dans une logique de « *Storm et Stress* » (Hall, 1904), selon laquelle la plupart des adolescents vivent des modulations affectives essentiellement transitoires, il est maintenant clair que la réalité est autre : seuls quelques adolescents vivent des symptômes dépressifs significatifs et la symptomatologie clinique à l'adolescence perdure le plus souvent jusqu'à l'âge adulte et forme souvent les cas de dépression les plus chroniques. Les taux de dépression vers la fin de l'adolescence sont similaires aux taux observés à l'âge adulte (Essau, 2009).

La dynamique est quelque peu différente en ce qui concerne l'usage de substances. La consommation de psychotropes augmente graduellement dans la population pendant l'adolescence, pour atteindre un sommet en termes de niveaux et de problèmes de consommation au début de l'âge adulte. Cependant, la consommation diminue ensuite de manière normative dans la population lorsque les jeunes adoptent les responsabilités et les rôles de l'âge adulte (Bachman et al., 2002). L'identification de la minorité de jeunes qui

sont susceptibles de développer des problèmes à long terme est un enjeu crucial. Les éléments suivants sont particulièrement importants :

1) *L'âge d'initiation et le niveau de consommation en jeune âge.* De manière générale, les consommateurs qui rencontrent des problèmes à long terme sont ceux qui ont initié leur consommation tôt (avant 15-16 ans) et qui ont une consommation fréquente (Hall & Degenhardt, 2009). C'est pourquoi l'usage de cannabis a été considéré en jeune âge et la fréquence de consommation (et non seulement la consommation) dans l'étude 1 de la thèse.

2) *Les motifs et contextes de consommation.* Les jeunes qui consomment pour des motifs de *coping* (i.e. pour gérer leurs émotions) sont particulièrement à risque de développer des problèmes, comparativement à la majorité de jeunes qui consomme pour des motifs et dans des contextes sociaux (ex : Kuntsche et al., 2005). Ainsi, en analysant le lien entre la symptomatologie dépressive et le développement de la consommation, l'étude 1 est pertinente par rapport à l'étiologie d'une consommation potentiellement problématique à long terme.

Ceci étant dit, il demeure à repreciser que même la consommation plus expérimentale et les symptômes transitoires peuvent entraîner des conséquences significatives à long terme par l'entremise d'effets de cascades sur d'autres aspects d'adaptation (académique, social, etc.).

Prédiction de la symptomatologie dépressive par l'usage de drogues illicites : hypothèses concernant le lien entre les deux études de la thèse

Le dénominateur commun des deux études empiriques de la présente thèse est la démonstration de liens prédictifs de l'usage de cannabis (étude 1) et de drogues de synthèse (étude 2) vers la symptomatologie dépressive. Les résultats des deux études suggèrent un certain séquençage dans la prédiction de la symptomatologie dépressive par différentes drogues illicites, avec une prédiction de l'usage de cannabis au début du secondaire, qui se trouve remplacée par celle par l'usage de drogues de synthèse vers la fin du secondaire.

Comment comprendre ce patron de prédiction? Un certain nombre d'hypothèses peuvent être avancées et sont illustrées graphiquement dans la figure 1. Tout d'abord, il se peut que les associations observées dans les deux études représentent simplement des

mécanismes indépendants l'un de l'autre. L'usage de cannabis pourrait contribuer au risque dépressif ultérieur par un mécanisme psychosocial indirect, impliquant l'affiliation à des pairs déviants, et l'usage de drogues de synthèse pourrait expliquer une portion distincte de ce risque par un mécanisme neurobiologique direct.

Alternativement, le séquençage des associations observées pourrait refléter des mécanismes plus complexes reliant les différentes variables des deux études. L'influence de l'usage précoce de cannabis sur la symptomatologie dépressive pourrait passer, du moins en partie, par un risque accru d'utiliser d'autres drogues illicites, comme les drogues de synthèse, qui sont liées au développement de problèmes affectifs. Cette hypothèse, compatible avec la séquence *gateway* (Kandel, 1975, 2002), a été retenue comme pouvant expliquer le lien entre l'usage de cannabis et le développement des symptômes psychotiques (Arseneault, Cannon, Witton, & Murray, 2004). Dans un tel scénario, l'usage de cannabis pourrait être relié à l'usage de drogues de synthèse directement, par exemple en sensibilisant les systèmes neuronaux à l'effet d'autres drogues, ou encore indirectement, par exemple en favorisant l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs qui augmentent l'accès à d'autres drogues (Kandel, 2002). D'autre part, l'usage de drogues de synthèse pourrait aussi contribuer indirectement aux symptômes dépressifs en favorisant le maintien ou l'accroissement de fréquentations déviantes. Une possibilité est que l'usage précoce de cannabis soit lié à l'établissement de fréquentations déviantes, étant relativement marginal au début du secondaire, mais que l'usage d'autres drogues illicites devienne plus spécifiquement associé à de telles fréquentations à la fin du secondaire, lorsque l'usage de cannabis devient un comportement adopté par une plus grande proportion des adolescents (près d'un adolescent sur deux) (Dubé et al., 2009).

Enfin, il demeure possible que l'ensemble de la séquence de prédiction s'explique par un ou plusieurs facteurs de risque non considérés dans les deux études. En particulier, l'usage de cannabis et de drogues de synthèse, de même que l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs pourraient tous représenter des manifestations communes d'un même syndrome de déviance générale (Jessor & Jessor, 1977), reflétant par exemple une tendance à la non conventionalité (Donovan, Jessor, & Costa, 1991). Les conséquences collectives de cette déviance générale pourraient être liées à la symptomatologie dépressive, sans que les différents comportements déviants ne posent un risque en soi.

Ces hypothèses sont parmi les plus plausibles, mais ne sont pas exhaustives. D'autres hypothèses, incluant notamment des effets modérateurs, pourraient être proposées et plusieurs mécanismes différents pourraient coexister à la fois. Quoiqu'il en soit, les résultats des deux études empiriques de la présente thèse suggèrent l'importance de bien considérer le cadre temporel au moment de tester les prédictions entre l'usage de drogues et les symptômes dépressifs.

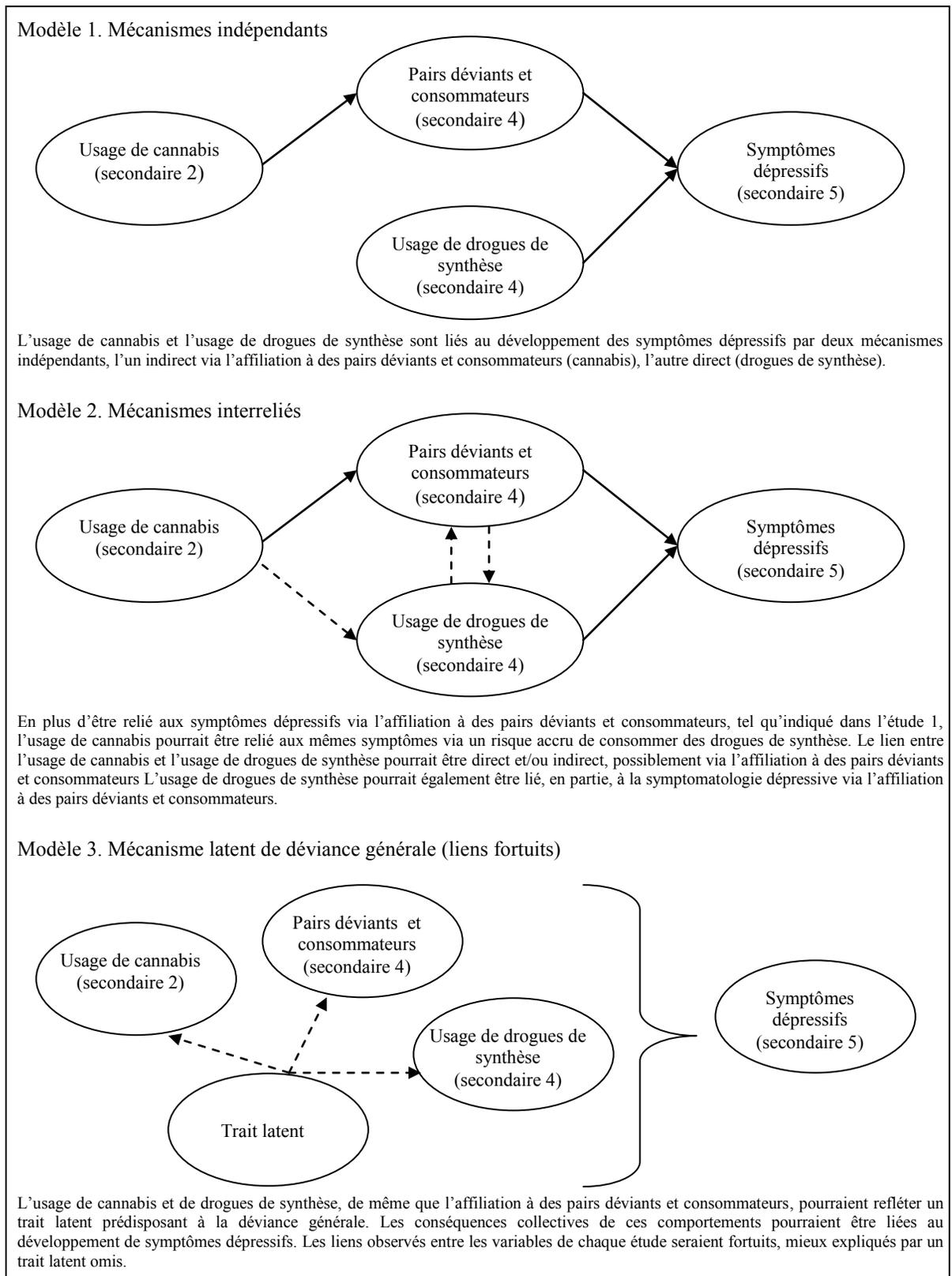


Figure 1. Illustration des principales hypothèses concernant la relation entre les résultats des deux études empiriques de la présente thèse

ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES

Cette section reprend et discute les principaux enjeux méthodologiques des deux études empiriques de la thèse. Cette discussion est organisée en quatre thèmes : 1) l'échantillon, 2) les mesures, 3) le plan de recherche et 4) le contrôle pour des hypothèses rivales. Les principales forces et limites des études sont discutées pour chacun de ces thèmes et sont résumées dans le tableau 1.

Échantillon

L'échantillon secondaire tiré de l'évaluation de la Stratégie d'Intervention Agir Autrement présente un certain nombre de forces, mais également certaines limites. En termes de forces, l'échantillon est 1) récent (2003-2007) et donc à jour par rapport aux tendances de consommation et de santé mentale, 2) comprend un grand nombre d'étudiants pour chacune des cohortes (au-delà de 3000), ce qui favorise la puissance statistique permettant de détecter des associations même de petites tailles même en incluant un grand nombre de variables de contrôle, et 3) a été échantillonné de manière à inclure des établissements de l'ensemble des régions du Québec, et permet donc de représenter la diversité des milieux géographiques québécois. Le fait que l'échantillon soit tiré d'une population générale est un avantage comparativement à une grande proportion des études sur l'usage de drogues de synthèse (MDMA et méth/amphétamines) qui ont sélectionné les participants en fonction de leur usage de drogues. Un échantillon populationnel limite les risques de biais d'auto-sélection des participants (i.e. que certains types de consommateurs tendent à participer à l'étude plus que d'autres) et permet d'analyser des associations plus représentatives.

Une des grandes limites de l'échantillon de la SIAA du point de vue des études empiriques de cette thèse est que cet échantillon ne contient que des établissements scolaires de milieux défavorisés, classés dans les trois rangs les plus élevés (8 à 10) selon l'indice de défavorisation du Ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports. Il est conséquemment impossible de généraliser les associations observées à l'ensemble des adolescents en milieu scolaire et difficile de comparer les résultats de ces études avec ceux d'autres études ayant utilisé des échantillons populationnels représentatifs, ce qui a surtout été le cas par rapport à l'usage de cannabis. D'un autre point de vue, la littérature autant

théorique qu'empirique reconnaît la spécificité des réalités et des enjeux des milieux défavorisés et l'importance d'accorder une attention particulière à ces milieux, dont la dynamique de santé mentale diffère de manière importante de celle des milieux plus favorisés (Luthar, 2003). Peu d'études ont le potentiel d'analyser des échantillons aussi importants et représentatifs de milieux défavorisés et l'échantillon de l'évaluation de la SIAA représente de ce point de vue un échantillon de prédilection. Enfin, il importe de garder en tête que même si les établissements scolaires de cet échantillon sont situés en milieux globalement défavorisés, il existe des différences individuelles dans le niveau de favorisation des familles qui y habitent, d'où l'importance de prendre en considération ces différences sociodémographiques dans les analyses effectuées.

Idéalement, il aurait été possible de comparer empiriquement les modèles postulés chez des populations de jeunes provenant de milieux défavorisés et de jeunes provenant d'autres milieux. Cela aurait permis d'augmenter la généralisation des résultats, mais également de déterminer si les résultats observés ici capturent en partie une dynamique spécifique chez les jeunes de milieux défavorisés. Tel que discuté dans le premier article de cette thèse, il est plausible théoriquement et empiriquement de s'attendre à ce que le lien entre la consommation de substances et la symptomatologie dépressive diffère pour des jeunes en milieu défavorisé par rapport à des jeunes provenant d'autres milieux, même si cette question a été relativement peu étudiée. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi certains des résultats de cette thèse sont en contradiction avec d'autres études dans la littérature. Notamment, peu d'études ont constaté un lien de la symptomatologie dépressive vers l'usage de cannabis. Ce lien pourrait être plus spécifique aux jeunes de milieux défavorisés, possiblement par un mécanisme social impliquant une exposition accrue à des groupes de jeunes déviants et consommateurs.

Mesures

Les mesures sont un élément déterminant, et souvent sous-estimé, de la validité d'une étude. La mesure des symptômes dépressifs utilisée dans la présente thèse provient de l'échelle du *Center for Epidemiologic Studies – Depression* (CES-D), qui est couramment utilisée auprès d'adultes et d'adolescents, qui a de bonnes caractéristiques psychométriques et qui a été validée en français (Radloff, 1977; Radloff, 1991; Riddle, Blais, & Hess, 2000). L'usage de drogues été mesuré par des items auto-rapportés

individuels, ce qui est typiquement le cas dans des études longitudinales à large échelle, même si ces mesures présentent certaines limites (abordées dans le paragraphe suivant). Une force importante des mesures continues utilisées pour la symptomatologie dépressive et l'usage de cannabis est qu'elles permettent de considérer différents degrés d'intensité des problématiques, incluant des niveaux sous-cliniques qui sont souvent associés à des problèmes similaires à ceux observés à des niveaux cliniques (Gotlib et al., 1995). Cela demeure vrai même pour les mesures qui ont été utilisées de manière catégorielle, puisque les analyses ont été testées et validées à partir de la version continue des mesures et en utilisant différents points de coupure.

Malgré tout, le fait que toutes les mesures de la SIAA soient auto-rapportées constitue une limite majeure à la validité des conclusions tirées dans les deux études de cette thèse. Même si les participants eux-mêmes sont des informateurs privilégiés pour rapporter des informations par rapport à leurs états affectifs et leurs comportements de consommation, il se peut qu'ils ne rapportent pas correctement la réalité. Par exemple, certaines études utilisant des mesures de validation biologique indiquent que les consommateurs de drogues tendent à sous-rapporter leur usage, en particulier dans le cas de l'usage récent (Fendrich, Johnson, Sudman, Wislar, & Spiehler, 1999; Magura, 2010; Magura & Kang, 1996). De fait, il aurait été optimal que les mesures de consommation utilisées soient validées par des mesures biologiques comme l'analyse d'urine (Fendrich, Johnson, Wislar, Hubbell, & Spiehler, 2004) et que la symptomatologie dépressive soit évaluée par des entrevues cliniques (Arseneault et al., 2004). De plus, l'utilisation de mesures auto-rapportées seulement entraîne un problème de variance de méthode partagée (*shared method variance*), faisant en sorte que les associations observées dans une étude peuvent se trouver gonflées artificiellement du fait que les participants tendent à répondre de manière similaire aux différents items, indépendamment du contenu (LaGrange & Cole, 2008). Comme il en sera question plus loin, cette limite est peut-être partiellement diminuée ici par le fait que les différentes mesures (prédicteurs, variables dépendantes, variables de contrôle, médiateurs) ont été considérées à des temps de mesure différents, séparées par au moins un an d'intervalle. Enfin, l'absence d'une mesure d'intensité d'usage dans le cas des drogues de synthèse limite la capacité d'établir une relation « dose-réponse », une étape importante afin d'évaluer le risque d'un effet direct de neurotoxicité de ces substances sur la symptomatologie affective.

Plan de recherche

L'utilisation d'un plan de recherche longitudinal sur plusieurs temps de mesure constitue l'une des forces majeures des études présentées dans cette thèse. Les plans longitudinaux sont nécessaires afin de clarifier la « directionnalité » de l'association entre deux phénomènes, une condition de base au moment d'évaluer une causalité potentielle (Shadish et al., 2002). Dans le cas des drogues de synthèse, en particulier, une minorité d'études seulement avait eu recours à un devis longitudinal jusqu'à maintenant, ce qui limitait les conclusions pouvant être tirées quant à la nature de leur association avec la symptomatologie dépressive. Même si la plupart des études sur la question abordaient une association sous l'angle d'un impact de l'usage de drogues sur la dépression, il demeurait difficile d'écarter la possibilité d'une causalité inverse (Sumnall & Cole, 2005). Par ailleurs, dans la première étude sur l'usage de cannabis, la présence d'une série de points de mesures a rendu possible l'étude de mécanismes indirects, qui nécessitent au minimum trois points dans le temps pour être examinés de manière convaincante. Il a été ainsi possible d'assurer la directionnalité de chacun des liens dans les chaînes médiatives étudiées, en s'assurant à chaque fois que les prédictions à travers le temps étaient effectuées au-delà d'un niveau de base de chacune des variables impliquées.

La contrepartie majeure à cette force des données longitudinales de la SIAA est la proportion particulièrement élevée de données manquantes liées à l'attrition s'accumulant à travers le temps. Environ 50% des participants ont été perdus de secondaire 2 à secondaire 5 dans l'étude 1 et environ 45% l'ont été dans la deuxième étude sur une période d'un an. Le fait que ces proportions soient si élevées est dû plusieurs facteurs, mais en particulier aux changements d'école (i.e. des jeunes déménageant d'une école de l'échantillon à une école hors de l'échantillon) et au décrochage scolaire. L'attrition peut affecter les validités interne et externe d'une étude si les participants qui se désistent diffèrent des participants qui complètent, ce qui est le cas dans les deux études menées ici. L'utilisation de l'imputation multiple peut cependant avoir atténué le biais d'attrition, en corrigeant pour la non réponse associée à des co-variables présentes dans l'étude et en maximisant la puissance statistique par la préservation de la totalité de l'échantillon (Graham, 2009). Malgré tout, l'attrition substantielle demeure une limite incontournable des études de la thèse, dont l'impact concret est difficile à évaluer.

Une autre limite des plans de recherche utilisés dans cette thèse est que les analyses se limitent à l'adolescence. Il est impossible de tester si l'association entre la symptomatologie dépressive et l'usage de drogues illicites varie selon les périodes développementales et selon les paramètres de l'usage à différents âges (initiation, aggravation, maintien, etc.). Des études futures devront analyser ces nuances importantes.

Contrôle des hypothèses rivales dans l'établissement des liens prospectifs

La principale menace à la validité interne des liens établis dans une étude corrélationnelle, même longitudinale, est la possibilité que ces liens ne soient pas réellement indépendants, mais plutôt mieux expliqués par des variables confondantes. Une force majeure des études empiriques de cette thèse est le contrôle effectué pour la plupart des hypothèses rivales identifiées dans la littérature par rapport aux liens prospectifs entre l'usage de drogues et la symptomatologie dépressive. Premièrement, les deux études ont contrôlé pour la *causalité inversée* dans l'établissement des liens prospectifs en ajustant pour les niveaux de base de la variable dépendante, ce qui réduit le risque que ces liens prospectifs ne reflètent un effet antérieur de la variable dépendante sur la variable indépendante. Deuxièmement, les études ont contrôlé pour une série de *facteurs individuels et contextuels antécédents* pouvant être liés aux deux phénomènes, incluant les comportements externalisés, les relations familiales difficiles, les difficultés académiques et le statut socioéconomique (Guxens et al., 2007; Rao & Chen, 2009). Troisièmement, dans le cas spécifiquement des associations entre l'usage de drogues et les symptômes dépressifs ultérieurs, les analyses ont contrôlé pour l'*usage d'autres substances licites et illicites* afin d'établir la spécificité des liens.

En dépit de ce contrôle considérable, une étude observationnelle ne permet jamais d'écarter l'ensemble des hypothèses rivales avec le même niveau de certitude que peut le faire la randomisation dans une étude expérimentale. L'omission de variables confondantes peut mener à retenir un lien indépendant qui est en réalité fortuit. Certains types de facteurs de risque de l'usage de drogues et de la dépression présentés dans l'introduction de cette thèse ne sont pas ou sont peu couverts par les données de l'évaluation de la SIAA et ont pu constituer de telles variables omises. Des exemples notoires incluent des facteurs génétiques, des facteurs neurobiologiques (ex : déficits de certains systèmes de neurotransmission), des traits de tempérament (ex : émotionnalité négative) et le stress vécu

(Rao, 2006; Rao & Chen, 2008). Dans l'étude 1, l'absence d'une mesure d'usage de tabac est une omission à souligner, considérant que les consommateurs de cannabis fument aussi fréquemment le tabac et que le tabagisme a été associé à la symptomatologie dépressive (Chaiton, Cohen, O'Loughlin, & Rehm, 2010).

Il n'est jamais évident de choisir une stratégie de contrôle, chaque stratégie ayant ses forces et ses faiblesses. Dans la présente thèse, la stratégie utilisée a été d'essayer de mettre en place un dispositif de contrôle exhaustif, tenant compte du plus grand nombre de variables confondantes possible, mais aussi restreint que possible, étant donné que le contrôle statistique, en plus de ne jamais réellement remplacer le contrôle expérimental, est susceptible d'introduire en soi certains biais et problèmes d'interprétation (Christenfeld, Sloan, Carroll, & Greenland, 2004). Pour cette raison, les variables confondantes ont été considérées à un seul point de mesure, sans être répétées dans le temps. Cette stratégie visait à limiter le nombre de variables de contrôle incluses dans les modèles pour éviter que l'erreur de mesure ne s'accumule et ne vienne biaiser les associations d'intérêt. D'autre part, la plupart des variables de contrôle ont été considérées antérieurement aux autres variables d'intérêt de l'étude. Cette stratégie visait à éviter l'ambiguïté de statut des variables de contrôle considérées en même temps que les prédicteurs focaux, puisque ces variables peuvent représenter des variables médiatrices autant que des variables confondantes (Christenfeld et al., 2004). À un niveau conceptuel, la stratégie de contrôle utilisée permettait une transposition directe d'un modèle de facteurs de risque communs, impliquant la possibilité que des variables confondantes antérieures anticipent à la fois le développement des variables indépendantes et dépendantes. Enfin, un dernier but de cette stratégie était de réduire les corrélations liées à la variance de méthode partagée en étalant les différentes variables d'intérêt sur plusieurs années de collecte. Ce faisant, le plan de recherche se rapproche en structure d'un devis quasi-expérimental où l'on contrôle pour les caractéristiques de base d'un participant avant d'évaluer l'effet d'une manipulation, dans ce cas-ci l'exposition à une drogue ou à des symptômes dépressifs. La contrepartie principale de ces choix est la possibilité que des variables confondantes variant dans le temps puissent avoir modifié les résultats.

Enfin, une hypothèse rivale par rapport aux conclusions tirées sur les associations observées entre l'usage de drogues et la symptomatologie dépressive subséquente est la

possibilité que ces associations ne représentent pas un effet à long terme, mais plutôt un effet d'intoxication à court terme lié à la consommation récente des usagers qui continuent à consommer dans le temps. Dans les articles de cette thèse, la possibilité d'effets à court terme a été contrôlée en validant les analyses à partir d'une version de l'échelle de symptômes dépressifs n'incluant pas les items somatiques, qui semblent particulièrement influencés par un usage récent. Cette stratégie de contrôle offre une certaine confiance supplémentaire par rapport à la plupart des études qui n'ont pas considéré du tout les effets d'intoxication (Bedi, Van Dam, & Redman, 2010), mais n'offre pas la garantie qu'auraient pu offrir des informations portant directement sur l'usage récent des participants.

Tableau 1

Résumé des principales forces et limites des études empiriques de la thèse

| Thème | <i>Forces</i> | <i>Limites</i> |
|---|--|--|
| Échantillon | Données récentes Bonne puissance statistique Échantillonnage non basé sur l'usage de drogues des participants | Population limitée aux milieux défavorisés |
| Mesure | Types de mesures fréquemment utilisés dans la littérature Échelles continues considérant l'intensité de l'usage de drogues et des symptômes dépressifs | Données auto-rapportées seulement Absence de données sur la fréquence de l'usage de drogues de synthèse |
| Plan de recherche | Devis longitudinal sur plusieurs points de mesure | Attrition importante Seulement adolescence |
| Contrôle pour des hypothèses rivales dans l'établissement des liens prospectifs | Contrôle statistique pour plusieurs hypothèses rivales majeures (causalité inversée, facteurs de risque individuels et contextuels pouvant être communs aux deux phénomènes, usage d'autres substances) Considération des effets d'intoxication | Possibilité de variables confondantes, fixes ou variant dans le temps, omises |

IMPLICATIONS POUR LA SANTÉ PUBLIQUE

Une meilleure compréhension de la nature des mécanismes reliant l'usage de drogues illicites et la symptomatologie dépressive est une condition essentielle afin de pouvoir intervenir efficacement pour réduire la cooccurrence de ces phénomènes, dont les conséquences sont lourdes pour la santé des populations. Une contribution significative de cette thèse est de montrer que l'usage de drogues illicites et les symptômes dépressifs à l'adolescence peuvent dans certaines situations représenter des facteurs de risque l'un par rapport à l'autre. Si les liens prospectifs observés dans les deux études sont modestes et peu susceptibles de représenter des mécanismes majeurs au niveau populationnel, de petites contributions sont potentiellement cliniquement significatives dans le contexte du développement des adolescents, chez qui des écarts d'adaptation, même mineurs, peuvent empêcher l'atteinte d'étapes développementales et, en combinaison avec d'autres risques, contribuer à faire pencher la balance vers une trajectoire d'inadaptation difficile à rétablir avec le temps.

Les résultats de cette thèse suggèrent que l'usage de cannabis au début du secondaire peut contribuer au risque de symptômes dépressifs par un mécanisme social impliquant l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs. Il est plausible que ce mécanisme découle en partie du caractère illicite du cannabis. Sans entrer ici dans le débat très houleux et polarisé autour de la question de la légalisation du cannabis, cela suggère qu'il importe minimalement de tenir compte des implications sociales et légales de l'usage de cannabis dans le développement d'efforts de prévention et d'intervention. Un défi consiste à trouver des façons efficaces de rejoindre les jeunes et de leur communiquer les risques liés à leur usage, sans risquer de les aliéner davantage par des interventions strictement d'autorité pouvant précipiter ou accélérer un processus de marginalisation. Il est probable qu'une approche d'intervention psychosociale visant à favoriser les liens prosociaux (amis, professeurs, etc.) et les investissements positifs (terminer l'école, choisir une carrière, etc.) soit plus efficace qu'une approche punitive. Cela va dans le sens de la recommandation formulée dans le rapport tout récent de la Global Commission on Drugs concernant les stratégies de lutte contre la drogue: « *Eschew simplistic 'just say no' messages and 'zero tolerance' policies in favor of educational efforts grounded in credible information and prevention programs that focus on social skills and peer influences* »

(Global Commission on Drug Policy, 2011, p. 3). Des options intéressantes se trouvent dans des programmes existants comme le *Seattle Social Development Project* et le *Raising Healthy Children Intervention*, qui visent à développer les habiletés sociales et émotionnelles des jeunes, ainsi que les pratiques éducatives de leurs parents et professeurs dans le but de promouvoir l'attachement prosocial à l'adolescence (Catalano et al., 2004).

De la même façon, le risque posé par la symptomatologie dépressive pour le développement de l'usage lourd de cannabis semble passer en partie par un mécanisme social impliquant l'affiliation à des pairs déviants et consommateurs, ainsi qu'un effritement de l'attachement à l'école. Il est plausible que ce processus origine de difficultés rencontrées par les jeunes dépressifs à s'investir positivement dans le milieu scolaire, autant au niveau académique qu'au niveau social. En ce sens, il pourrait s'avérer pertinent d'intervenir en amont sur certains facteurs pouvant contribuer à une expérience scolaire négative chez ces jeunes, comme le stress académique, le faible sentiment de compétence, la perception d'un environnement scolaire frustrant et peu gratifiant, le manque d'estime de soi et le manque d'habiletés sociales et scolaires (Bond et al., 2007). De manière générale, il est reconnu qu'un bon attachement des adolescents à l'école est favorisé par des pratiques pédagogiques qui ne se limitent pas à l'enseignement strict des curriculums, mais qui considèrent aussi les dimensions émotionnelles et interpersonnelles de l'apprentissage (Bond et al., 2007; Maddox & Prinz, 2003).

L'existence potentielle d'un mécanisme direct d'automédication reliant les symptômes dépressifs à l'usage fréquent de cannabis suggère l'importance d'évaluer les stratégies de régulation émotionnelle utilisées par les jeunes dépressifs. Les meilleures pratiques de prévention de la dépression, qui misent notamment sur l'enseignement de stratégies de gestion cognitive et comportementale du stress et sur le développement du *coping* actif plutôt que du *coping* d'évitement (Garber, 2006), peuvent contribuer à limiter le recours à des stratégies de régulation inadaptées comme la consommation de substances. D'autre part, dans la mesure où les jeunes dépressifs peuvent chercher à gérer par l'usage de cannabis une réelle dérégulation de leur neurotransmission cérébrale, il est plausible qu'une médication ajustée (ex : inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, ISRS) puisse diminuer les risques d'automédication dans certains cas.

L'implication majeure de la deuxième étude est de conférer, pour la première fois, un statut de facteur de risque clair à l'usage de drogues de synthèse quant au développement de la symptomatologie dépressive à l'adolescence. D'autres études seront nécessaires afin de corroborer ces résultats et d'établir si la neurotoxicité de l'usage récréatif de ces substances chez les humains est bel et bien un mécanisme en cause. Malgré tout, dans l'optique d'un principe de précaution, les résultats de cette thèse soutiennent l'importance d'informer les jeunes et de modifier leurs perceptions quant aux risques potentiels liés à la consommation des drogues de synthèse.

Enfin, dans les deux études effectuées, l'usage de drogues illicites et les symptômes dépressifs ont été partiellement expliqués par des facteurs de risque antécédents communs. Les facteurs de risque retrouvés dans les bases de données de la SIAA sont des facteurs relativement généraux (réussite académique, pratiques parentales, statut socioéconomique, etc.). Une observation robuste en recherche développementale est qu'un certain nombre de facteurs généraux et ordinaires (ex : pratiques parentales efficaces, des habiletés individuelles de résolution de problème et d'autorégulation, des communautés et de écoles sécuritaires et efficaces, etc.) sous-tendent le développement relativement universel de compétences et, lorsque déficitaires, de problèmes d'ajustement (Sameroff, Gutman, & Peck, 2003). De ce point de vue, il est plausible que des activités générales de promotion de la santé en jeune âge, axées notamment sur le développement d'un certain nombre d'habiletés de base (autorégulation, habiletés de résolution de problèmes, habiletés sociales, etc.) puissent avoir un impact positif à la fois sur le risque de développer des problèmes de consommation de drogues et des symptômes affectifs.

PISTES POUR LA RECHERCHE FUTURE

La dernière décennie a donné lieu à un accroissement marqué des connaissances concernant le lien entre l'usage de drogues illicites et la symptomatologie dépressive, mais un travail de clarification et de précision considérable demeure à accomplir pour la recherche future. Premièrement, la variabilité des résultats observés dans la littérature suggère la présence de facteurs modérateurs, que les recherches futures gagneront à clarifier. D'un point de vue de psychopathologie développementale (Cicchetti & Cohen, 2006), il est plausible qu'il n'y ait pas un seul mécanisme s'appliquant à l'ensemble des individus, mais plutôt plusieurs mécanismes s'appliquant pour différentes personnes, dans différents contextes et à différents moments. Il sera notamment crucial de préciser si les mécanismes d'association sont différents à l'adolescence et à l'âge adulte, par des études qui testent directement cette question, et de déterminer si les mécanismes observés en milieu défavorisé sont distincts de mécanismes observés en milieu plus favorisé.

Deuxièmement, une tâche importante de la recherche future consistera à continuer à mettre en lumière les mécanismes précis se trouvant derrière les associations prospectives observées entre l'usage de drogues illicites et la symptomatologie dépressive. D'une part, cela implique de continuer le travail embryonnaire sur les mécanismes psychosociaux indirects pouvant relier l'usage de drogues illicites et les symptômes dépressifs, notamment pour ce qui est des drogues de synthèse. D'autre part, cela implique de tester empiriquement l'existence de mécanismes directs, ce qui nécessitera le recours à des études longitudinales utilisant des données biologiques, afin de déterminer si les risques découlent réellement des substrats biologiques proposés. Ce type d'évidence sera nécessaire avant de pouvoir confirmer l'existence d'effets directs du cannabis ou des drogues de synthèse sur le développement de symptômes dépressifs.

Troisièmement, une source d'évidence particulièrement importante pourra provenir d'études préventives expérimentales visant à intervenir sur la symptomatologie dépressive, l'usage de drogues illicites et/ou leur cooccurrence. Au fur et à mesure que les recherches visant à clarifier la nature du lien entre l'usage de différentes drogues illicites et la symptomatologie dépressive s'accumuleront, il deviendra de plus en plus envisageable d'intervenir efficacement sur les mécanismes reliant les deux phénomènes. En retour, les interventions mises en place offriront une première possibilité d'obtenir une véritable

évidence expérimentale, particulièrement intéressante pour valider les mécanismes suggérés par les études observationnelles.

RÉFÉRENCES

- Adalbjarnardottir, S., & Rafnsson, F. D. (2002). Adolescent antisocial behavior and substance use: longitudinal analyses. *Addict Behav*, *27*(2), 227-240.
- Allison, P. D. (2001). *Missing Data*. Thousand Oaks: Sage.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised (DSM-IV-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andrews, J. A., Hops, H., Ary, D., Tildesley, E., & Harris, J. (1993). Parental Influence on Early Adolescent Substance Use. *The Journal of Early Adolescence*, *13*(3), 285-310. doi: 10.1177/0272431693013003004
- Angold, A., & Costello, E. J. (1993). Depressive comorbidity in children and adolescents: empirical, theoretical, and methodological issues. *Am J Psychiatry*, *150*(12), 1779-1791.
- Angold, A., Costello, E. J., & Erkanli, A. (1999). Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*, *40*(1), 57-87.
- Anthony, J. C. (2002). Death of the 'stepping-stone' hypothesis and the 'gateway' model? Comments on Morral et al. *Addiction*, *97*(12), 1505-1507.
- Anthony, J. C., Warner, L. A., & Kessler, R. C. (1994). Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *2*(3), 244-268.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, *184*, 110-117.
- Audrain-McGovern, J., Rodriguez, D., & Kassel, J. D. (2009). Adolescent smoking and depression: evidence for self-medication and peer smoking mediation. *Addiction*, *104*(10), 1743-1756. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02617.x
- Avenevoli, S., & Steinberg, L. (2001). The continuity of depression across the adolescent transition. *Adv Child Dev Behav*, *28*, 139-173.
- Bachman, J.G., O'Malley, P.M., & Schulenberg, J.E. (2002). *The Decline of Substance Use in Young Adulthood: Changes in Social Activities, Roles, and Beliefs*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

- Bailey, S. L., & Hubbard, R. L. (1990). Developmental variation in the context of marijuana initiation among adolescents. *J Health Soc Behav*, *31*(1), 58-70.
- Bardone, A. M., Moffitt, T. E., Caspi, A., Dickson, N., Stanton, W. R., & Silva, P. A. (1998). Adult physical health outcomes of adolescent girls with conduct disorder, depression, and anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *37*(6), 594-601. doi: 10.1097/00004583-199806000-00009
- Barnett, J. R. (2000). Does place of residence matter? Contextual effects and smoking in Christchurch. *N Z Med J*, *113*(1120), 433-435.
- Baylen, C. A., & Rosenberg, H. (2006). A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*, *101*(7), 933-947. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01423.x
- Bedi, G., Van Dam, N. T., & Redman, J. (2010). Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(2), 233-240.
- Berman, S., O'Neill, J., Fears, S., Bartzokis, G., & London, E. D. (2008). Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci*, *1141*, 195-220. doi: 10.1196/annals.1441.031
- Biederman, J., & Spencer, T. (1999). Depressive disorders in childhood and adolescence: a clinical perspective. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *9*(4), 233-237.
- Bond, L., Butler, H., Thomas, L., Carlin, J., Glover, S., Bowes, G., & Patton, G. (2007). Social and School Connectedness in Early Secondary School as Predictors of Late Teenage Substance Use, Mental Health, and Academic Outcomes. *Journal of Adolescent Health*, *40*(4), 357.e359-357.e318. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.10.013
- Boys, A., & Marsden, J. (2003). Perceived functions predict intensity of use and problems in young polysubstance users. *Addiction*, *98*(7), 951-963.
- Boys, A., Marsden, J., & Strang, J. (2001). Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ Res*, *16*(4), 457-469.
- Brecht, M. L., O'Brien, A., von Mayrhauser, C., & Anglin, M. D. (2004). Methamphetamine use behaviors and gender differences. *Addict Behav*, *29*(1), 89-106.
- Brendgen, M., Wanner, B., Morin, A. J., & Vitaro, F. (2005). Relations with parents and with peers, temperament, and trajectories of depressed mood during early

- adolescence. *J Abnorm Child Psychol*, 33(5), 579-594. doi: 10.1007/s10802-005-6739-2
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The Ecology of Human Development: Experiments by Nature and Design*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Brook, J. S., Kessler, R. C., & Cohen, P. (1999). The onset of marijuana use from preadolescence and early adolescence to young adulthood. *Dev Psychopathol*, 11(4), 901-914.
- Brook, J. S., Whiteman, M., Gordon, A. S., & Brook, D. W. (1985). Father's influence on his daughter's marijuana use viewed in a mother and peer context. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 4(3-4), 165-190.
- Brook, J. S., Whiteman, M., Gordon, A. S., & Cohen, P. (1989). Changes in drug involvement: a longitudinal study of childhood and adolescent determinants. *Psychol Rep*, 65(3 Pt 1), 707-726.
- Byrne, P., Jones, S., & Williams, R. (2004). The association between cannabis and alcohol use and the development of mental disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 17(4), 255-261.
- Cadet, J. L., Krasnova, I. N., Jayanthi, S., & Lyles, J. (2007). Neurotoxicity of substituted amphetamines: molecular and cellular mechanisms. *Neurotox Res*, 11(3-4), 183-202.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Newman, D. L., & Silva, P. A. (1996). Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders. Longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 53(11), 1033-1039.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Catalano, R., & Hawkins, J. D. (1996). The social development model: A theory of antisocial behavior. In J. D. Hawkins (Ed.), *Delinquency and crime: Current theories* (pp. 49–197). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Catalano, R. F., Haggerty, K. P., Oesterle, S., Fleming, C. B., & Hawkins, J. D. (2004). The importance of bonding to school for healthy development: findings from the Social Development Research Group. *J Sch Health*, 74(7), 252-261.

- Cerda, M., Sagdeo, A., & Galea, S. (2008). Comorbid forms of psychopathology: key patterns and future research directions. *Epidemiol Rev*, *30*, 155-177. doi: 10.1093/epirev/mxn003
- Chaiton, M., Cohen, J., O'Loughlin, J., & Rehm, J. (2010). Use of cigarettes to improve affect and depressive symptoms in a longitudinal study of adolescents. *Addict Behav*, *35*(12), 1054-1060. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.07.002
- Chen, C. Y., & Lin, K. M. (2009). Health consequences of illegal drug use. *Curr Opin Psychiatry*, *22*(3), 287-292.
- Chen, C. Y., Storr, C. L., & Anthony, J. C. (2005). Influences of parenting practices on the risk of having a chance to try cannabis. *Pediatrics*, *115*(6), 1631-1639. doi: 10.1542/peds.2004-1926
- Chorpita, B. F. (2002). The tripartite model and dimensions of anxiety and depression: an examination of structure in a large school sample. *J Abnorm Child Psychol*, *30*(2), 177-190.
- Christenfeld, N. J., Sloan, R. P., Carroll, D., & Greenland, S. (2004). Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosom Med*, *66*(6), 868-875. doi: 10.1097/01.psy.0000140008.70959.41
- Cicchetti, D., & Cohen, D. (2006). *Developmental psychopathology: Theory and method (Vol. 1, 2nd ed.)*. New York: Wiley.
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (1998). The development of depression in children and adolescents. *Am Psychol*, *53*(2), 221-241.
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (2009). A developmental psychopathology perspective on adolescent depression. In S. Nolen-Hoeksema & L. Hilt (Eds.), *Handbook of Adolescent Depression* (pp. 3-31). New York: Taylor & Francis.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*, *100*(3), 316-336.
- Clemens, K. J., McGregor, I. S., Hunt, G. E., & Cornish, J. L. (2007). MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research. *Drug Alcohol Rev*, *26*(1), 9-15. doi: 10.1080/09595230601036945

- Coffey, C., Lynskey, M., Wolfe, R., & Patton, G. C. (2000). Initiation and progression of cannabis use in a population-based Australian adolescent longitudinal study. *Addiction, 95*(11), 1679-1690.
- Compas, B. E., Ey, S., & Grant, K. E. (1993). Taxonomy, assessment, and diagnosis of depression during adolescence. *Psychol Bull, 114*(2), 323-344.
- Corapcioglu, A., & Ogel, K. (2004). Factors associated with Ecstasy use in Turkish students. *Addiction, 99*(1), 67-76.
- Cornelius, J. R., & Clark, D. B. (2008). Depressive disorders and adolescent substance use disorders. In Y. Kaminer & Bukstein (Eds.), *Adolescent Substance Abuse: Psychiatric Comorbidity and High Risk Behaviors* (pp. 501). New York: Routledge.
- Cowan, R. L. (2007). Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology, 189*(4), 539-556. doi: 10.1007/s00213-006-0467-3
- Creemers, H. E., Verhulst, F. C., & Huizink, A. C. (2009). Temperamental risk factors for adolescent cannabis use: a systematic review of prospective general population studies. *Subst Use Misuse, 44*(13), 1833-1854. doi: 10.3109/10826080802494933
- Crum, R. M., Lillie-Blanton, M., & Anthony, J. C. (1996). Neighborhood environment and opportunity to use cocaine and other drugs in late childhood and early adolescence. *Drug Alcohol Depend, 43*(3), 155-161.
- Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E., & Shear, M. K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry, 57*(1), 21-27.
- De Micheli, D., & Formigoni, M. L. (2004). Drug use by Brazilian students: associations with family, psychosocial, health, demographic and behavioral characteristics. *Addiction, 99*(5), 570-578. doi: 10.1111/j.1360-0443.2003.00671.x
- Degenhardt, L., Coffey, C., Carlin, J. B., Swift, W., & Patton, G. C. (2008). Are diagnostic orphans at risk of developing cannabis abuse or dependence? Four-year follow-up of young adult cannabis users not meeting diagnostic criteria. *Drug Alcohol Depend, 92*(1-3), 86-90. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.07.003
- Degenhardt, L., Coffey, C., Moran, P., Carlin, J. B., & Patton, G. C. (2007). The predictors and consequences of adolescent amphetamine use: findings from the Victoria Adolescent Health Cohort Study. *Addiction, 102*(7), 1076-1084. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01839.x

- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction, 98*(11), 1493-1504.
- Dishion, T. J., Nelson, S. E., & Bullock, B. M. (2004). Premature adolescent autonomy: parent disengagement and deviant peer process in the amplification of problem behaviour. *J Adolesc, 27*(5), 515-530. doi: 10.1016/j.adolescence.2004.06.005
- Donovan, J. E., Jessor, R., & Costa, F. M. (1991). Adolescent health behavior and conventionality-unconventionality: an extension of problem-behavior theory. *Health Psychol, 10*(1), 52-61.
- Dubé, G., et al. (2007). *Enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu chez les élèves du secondaire, 2006*. Québec: Institut de la Statistique du Québec (ISQ).
- Dubé, G., et al. (2009). *Enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu chez les élèves du secondaire, 2008*. Québec: Institut de la Statistique du Québec (ISQ).
- Dunn, V., & Goodyer, I. M. (2006). Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry, 188*, 216-222. doi: 10.1192/bjp.188.3.216
- Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D., & Alexandre, P. (2008). The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev, 30*, 1-14. doi: 10.1093/epirev/mxn011
- Elliott, D. S., Huizinga, D., & Ageton, S. S. (1985). *Explaining Delinquency and Drug Use*. Beverly Hills, CA: Sage Publications.
- Eng, M. Y., Schuckit, M. A., & Smith, T. L. (2003). A five-year prospective study of diagnostic orphans for alcohol use disorders. *J Stud Alcohol, 64*(2), 227-234.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science, 196*(4286), 129-136.
- Essau, C. A. (2008). Comorbidity of depressive disorders among adolescents in community and clinical settings. *Psychiatry Res, 158*(1), 35-42. doi: 10.1016/j.psychres.2007.09.007
- Essau, C. A., & Chang, W. C. (2009). Epidemiology, comorbidity, and course of adolescent depression. In C. A. Essau (Ed.), *Treatment of adolescent depression: Theory and practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2000a). Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord, 14*(3), 263-279.

- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2000b). Frequency, Comorbidity, and Psychosocial Impairment of Depressive Disorders in Adolescents. *Journal of Adolescent Research, 15*(4), 470-481. doi: 10.1177/0743558400154003
- Fallu, J.-S., Brière, F. N., Descheneaux, A., Keegan, V., Maguire, J., Chabot, A., & Gagnon, V. (2010). Les jeunes et la consommation d'amphétamines : situation québécoise et connaissances actuelles. *Revue québécoise de psychologie, 31*(1), 219-236.
- Fallu, J. S., Brière, F. N., Descheneaux, A., Keegan, V., Maguire, J., Chabot, A., & Gagnon, V. (2008). *Consommation d'amphétamines chez les adolescents et les adolescentes : étude des facteurs associés avec centration sur les différences entre les sexes. État de la situation, recension des écrits et résultats de groupes sonde.* Montréal, Qc: GRIP Montréal.
- Fendrich, M., Johnson, T. P., Sudman, S., Wislar, J. S., & Spiehler, V. (1999). Validity of drug use reporting in a high-risk community sample: a comparison of cocaine and heroin survey reports with hair tests. *Am J Epidemiol, 149*(10), 955-962.
- Fendrich, M., Johnson, T. P., Wislar, J. S., Hubbell, A., & Spiehler, V. (2004). The utility of drug testing in epidemiological research: results from a general population survey. *Addiction, 99*(2), 197-208.
- Fergusson, D. M., & Boden, J. M. (2008). Cannabis use and later life outcomes. *Addiction, 103*(6), 969-976; discussion 977-968. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x
- Fergusson, D. M., Horwood, L., & Swain-Campbell, N. (2002). Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction, 97*(9), 1123-1135. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00103.x>
- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction, 92*(3), 279-296.
- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2000). Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *N Z Med J, 113*(1109), 156-158.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1993). Prevalence and comorbidity of DSM-III-R diagnoses in a birth cohort of 15 year olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 32*(6), 1127-1134. doi: 10.1097/00004583-199311000-00004
- Fergusson, D. M., Lynskey, M. T., & Horwood, L. J. (1993). Conduct problems and attention deficit behaviour in middle childhood and cannabis use by age 15. *Aust N Z J Psychiatry, 27*(4), 673-682.

- Fergusson, D. M., Swain-Campbell, N. R., & Horwood, L. J. (2002). Deviant peer affiliations, crime and substance use: a fixed effects regression analysis. *J Abnorm Child Psychol*, *30*(4), 419-430.
- Flett, G. L., Vredenburg, K., & Krames, L. (1997). The continuity of depression in clinical and nonclinical samples. *Psychol Bull*, *121*(3), 395-416.
- Fombonne, E., Wostear, G., Cooper, V., Harrington, R., & Rutter, M. (2001). The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression. 2. Suicidality, criminality and social dysfunction in adulthood. *Br J Psychiatry*, *179*, 218-223.
- Gagnon, V., Fallu, J. S., Briere, F. N., & Janosz, M. (2011). Initiation de la consommation d'ecstasy chez les adolescents québécois à la fin du secondaire : Influences proximales et distales. *Can J Psychiatry*, *56*(1), 62-70.
- Garber, J. (2006). Depression in children and adolescents: linking risk research and prevention. *Am J Prev Med*, *31*(6 Suppl 1), S104-125. doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.007
- Glantz, M. D. (2010). Touchstone issues for theories of substance abuse-dependence etiology. In L. M. Scheier (Ed.), *Handbook of drug use etiology* (pp. 51-69). Washington, DC: American Psychological Association.
- Glied, S., & Pine, D. S. (2002). Consequences and correlates of adolescent depression. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *156*(10), 1009-1014.
- Global Commission on Drug Policy. (2011). War on drugs: Report of the global commission on drug policy Retrieved from <http://www.globalcommissionondrugs.org/Report>
- Gotlib, I. H., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1995). Symptoms versus a diagnosis of depression: differences in psychosocial functioning. *J Consult Clin Psychol*, *63*(1), 90-100.
- Gotlib, I., & Hammen, C. L. (1996). *Psychological aspects of depression. Towards a cognitive-interpersonal integration*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*, *101*(3), 348-361. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01314.x

- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2009). Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci, 11*(3), 305-317.
- Graham, J. W. (2009). Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu Rev Psychol, 60*, 549-576. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085530
- Grant, K. E., Compas, B. E., Thurm, A. E., McMahon, S. D., & Gipson, P. Y. (2004). Stressors and child and adolescent psychopathology: measurement issues and prospective effects. *J Clin Child Adolesc Psychol, 33*(2), 412-425. doi: 10.1207/s15374424jccp3302_23
- Guxens, M., Nebot, M., Ariza, C., & Ochoa, D. (2007). Factors associated with the onset of cannabis use: a systematic review of cohort studies. *Gac Sanit, 21*(3), 252-260.
- Hall, G. S. (1904). *Adolescence: Its psychology and its relation to physiology, anthropology, sociology, sex, crime, religion, and education (Vols. I & II)*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. [Review]. *Current Opinion in Psychiatry, 20*(4), 393-397.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet, 374*(9698), 1383-1391. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61037-0
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol, 1*, 293-319. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
- Hankin, B. L., & Abramson, L. Y. (2001). Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychol Bull, 127*(6), 773-796.
- Hankin, B. L., Abramson, L. Y., Moffitt, T. E., Silva, P. A., McGee, R., & Angell, K. E. (1998). Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol, 107*(1), 128-140.
- Hankin, B. L., Oppenheimer, C., Jenness, J., Barrocas, A., Shapero, B. G., & Goldband, J. (2009). Developmental origins of cognitive vulnerabilities to depression: review of processes contributing to stability and change across time. *J Clin Psychol, 65*(12), 1327-1338. doi: 10.1002/jclp.20625
- Hatcher-Kay, C., & King, C. A. (2003). Depression and suicide. *Pediatr Rev, 24*(11), 363-371.

- Hayatbakhsh, M. R., Mamun, A. A., Najman, J. M., O'Callaghan, M. J., Bor, W., & Alati, R. (2008). Early childhood predictors of early substance use and substance use disorders: prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*, *42*(8), 720-731. doi: 10.1080/00048670802206346
- Hirschi, T. (1969). *Causes of delinquency*. Berkeley, CA: University of California Press.
- Hofler, M., Lieb, R., Perkonig, A., Schuster, P., Sonntag, H., & Wittchen, H. U. (1999). Covariates of cannabis use progression in a representative population sample of adolescents: a prospective examination of vulnerability and risk factors. *Addiction*, *94*(11), 1679-1694.
- Hyman, S. M., & Sinha, R. (2009). Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *J Subst Abuse Treat*, *36*(4), 400-413. doi: 10.1016/j.jsat.2008.08.005
- Janosz, M., Bélanger, J., Dagenais, C., Bowen, F., Abrami, P. C., Cartier, S. C., . . . Turcotte, L. (2010). *Aller plus loin, ensemble : synthèse du rapport final d'évaluation de la stratégie d'intervention Agir autrement*. Montréal: Groupe de recherche sur les environnements scolaires, Université de Montréal.
- Jessor, R., & Jessor, S. L. (1977). *Problem behavior and psychosocial development: A longitudinal study of youth*. New York: Academic Press.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2011). *Monitoring the Future national results on adolescent drug use: Overview of key findings, 2010*. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan.
- Joiner, T. E., Jr., & Coyne, J. C. (1999). *The interactional nature of depression: Advances in interpersonal approaches*. Washington, DC.: APA.
- Judd, L. L., Schettler, P. J., & Akiskal, H. S. (2002). The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am*, *25*(4), 685-698.
- Kandel, D. (1975). Stages in adolescent involvement in drug use. *Science*, *190*(4217), 912-914.
- Kandel, D. B. (2002). *Stages and pathways of drug involvement: Examining the gateway hypothesis*. New York: Cambridge University.
- Kandel, D. B., Yamaguchi, K., & Chen, K. (1992). Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol*, *53*(5), 447-457.

- Kaplan, H., & Sadock, B. (1998). *Synopsis of psychiatry* (8th ed.). Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Kaplan, H. B. (1975). *Self-Attitudes and Deviant Behavior*. Pacific Palisades, CA: Goodyear.
- Keenan, K., Hipwell, A., Feng, X., Babinski, D., Hinze, A., Rischall, M., & Henneberger, A. (2008). Subthreshold symptoms of depression in preadolescent girls are stable and predictive of depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 47*(12), 1433-1442. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181886eab
- Kendler, K. S., Heath, A., Martin, N. G., & Eaves, L. J. (1986). Symptoms of anxiety and depression in a volunteer twin population. The etiologic role of genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry, 43*(3), 213-221.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., & Ries Merikangas, K. (2001). Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry, 49*(12), 1002-1014.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry, 62*(6), 593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
- Kessler, R. C., Foster, C. L., Saunders, W. B., & Stang, P. E. (1995). Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *Am J Psychiatry, 152*(7), 1026-1032.
- Kessler, R. C., & Walters, E. E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety, 7*(1), 3-14.
- Keyes, C. L. (2006). Mental health in adolescence: is America's youth flourishing? *Am J Orthopsychiatry, 76*(3), 395-402. doi: 10.1037/0002-9432.76.3.395
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry, 142*(11), 1259-1264.
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry, 4*(5), 231-244. doi: 10.3109/10673229709030550
- Koesters, S. C., Rogers, P. D., & Rajasingham, C. R. (2002). MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. *Pediatr Clin North Am, 49*(2), 415-433.

- Korhonen, T., Huizink, A. C., Dick, D. M., Pulkkinen, L., Rose, R. J., & Kaprio, J. (2008). Role of individual, peer and family factors in the use of cannabis and other illicit drugs: a longitudinal analysis among Finnish adolescent twins. *Drug Alcohol Depend*, *97*(1-2), 33-43. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.03.015
- Kosterman, R., Hawkins, J. D., Guo, J., Catalano, R. F., & Abbott, R. D. (2000). The dynamics of alcohol and marijuana initiation: patterns and predictors of first use in adolescence. *Am J Public Health*, *90*(3), 360-366.
- Kovacs, M., Goldston, D., & Gatsonis, C. (1993). Suicidal behaviors and childhood-onset depressive disorders: a longitudinal investigation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *32*(1), 8-20. doi: 10.1097/00004583-199301000-00003
- Kuntsche, E., Knibbe, R., Gmel, G., & Engels, R. (2005). Why do young people drink? A review of drinking motives. *Clinical Psychology Review*, *25*(7), 841-861.
- LaGrange, B., & Cole, D. A. (2008). An Expansion of the Trait-State-Occasion Model: Accounting for Shared Method Variance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *15*(2), 241 - 271.
- Lakdawalla, Z., Hankin, B. L., & Mermelstein, R. (2007). Cognitive theories of depression in children and adolescents: a conceptual and quantitative review. *Clin Child Fam Psychol Rev*, *10*(1), 1-24. doi: 10.1007/s10567-006-0013-1
- Lewinsohn, P. M., Clarke, G. N., Seeley, J. R., & Rohde, P. (1994). Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *33*(6), 809-818. doi: 10.1097/00004583-199407000-00006
- Lewinsohn, P. M., Hops, H., Roberts, R. E., Seeley, J. R., & Andrews, J. A. (1993). Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol*, *102*(1), 133-144.
- Lewinsohn, P. M., Pettit, J. W., Joiner, T. E., Jr., & Seeley, J. R. (2003). The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol*, *112*(2), 244-252.
- Li, Y., & Lerner, R. M. (2011). Trajectories of school engagement during adolescence: implications for grades, depression, delinquency, and substance use. *Dev Psychol*, *47*(1), 233-247. doi: 10.1037/a0021307

- Lloyd, J. J., & Anthony, J. C. (2003). Hanging out with the wrong crowd: how much difference can parents make in an urban environment? *J Urban Health*, *80*(3), 383-399. doi: 10.1093/jurban/jtg043
- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, *367*(9524), 1747-1757. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68770-9
- Loukas, A., Ripperger-Suhler, K. G., & Horton, K. D. (2009). Examining temporal associations between school connectedness and early adolescent adjustment. *J Youth Adolesc*, *38*(6), 804-812. doi: 10.1007/s10964-008-9312-9
- Luthar, S. S. (2003). The culture of affluence: psychological costs of material wealth. *Child Dev*, *74*(6), 1581-1593.
- Lynskey, M., & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, *95*(11), 1621-1630.
- Lyvers, M. (2006). Recreational ecstasy use and the neurotoxic potential of MDMA: current status of the controversy and methodological issues. *Drug Alcohol Rev*, *25*(3), 269-276. doi: 10.1080/09595230600657758
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M., Hickman, M., . . . Davey Smith, G. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*, *363*(9421), 1579-1588. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16200-4
- Maddox, S. J., & Prinz, R. J. (2003). School bonding in children and adolescents: conceptualization, assessment, and associated variables. *Clin Child Fam Psychol Rev*, *6*(1), 31-49.
- Magura, S. (2010). Validating self-reports of illegal drug use to evaluate National Drug Control Policy: A reanalysis and critique. *Evaluation and Program Planning*, *33*(3), 234-237. doi: 10.1016/j.evalprogplan.2009.08.004
- Magura, S., & Kang, S. Y. (1996). Validity of self-reported drug use in high risk populations: a meta-analytical review. *Subst Use Misuse*, *31*(9), 1131-1153.
- Marmorstein, N. R., & Iacono, W. G. Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addictive Behaviors*, *In Press, Corrected Proof*. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.02.006

- Marshall, B. D. L., & Werb, D. (2010). Health outcomes associated with methamphetamine use among young people: a systematic review. *Addiction, 105*(6), 991-1002.
- Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2010). Developmental cascades. *Dev Psychopathol, 22*(3), 491-495. doi: 10.1017/s0954579410000222
- McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. (2004). Amphetamine neurotoxicity: accomplishments and remaining challenges. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27*(8), 821-826. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.11.003
- McGee, R., Williams, S., Poulton, R., & Moffitt, T. (2000). A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction, 95*(4), 491-503.
- Merikangas, K. R., Li, J. J., Stipelman, B., Yu, K., Fucito, L., Swendsen, J., & Zhang, H. (2009). The familial aggregation of cannabis use disorders. *Addiction, 104*(4), 622-629. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02468.x
- Miura, H., Fujiki, M., Shibata, A., & Ishikawa, K. (2006). Prevalence and profile of methamphetamine users in adolescents at a juvenile classification home. *Psychiatry Clin Neurosci, 60*(3), 352-357. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01513.x
- Montgomery, C., Fisk, J. E., & Craig, L. (2008). The effects of perceived parenting style on the propensity for illicit drug use: the importance of parental warmth and control. *Drug Alcohol Rev, 27*(6), 640-649. doi: 10.1080/09595230802392790
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet, 370*(9584), 319-328. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61162-3
- Morojele, N. K., & Brook, J. S. (2001). Adolescent precursors of intensity of marijuana and other illicit drug use among adult initiators. *J Genet Psychol, 162*(4), 430-450.
- Morrall, A. R., McCaffrey, D. F., & Paddock, S. M. (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction, 97*(12), 1493-1504.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science, 274*(5288), 740-743.
- Newcomb, M. D., Maddahian, E., & Bentler, P. M. (1986). Risk factors for drug use among adolescents: concurrent and longitudinal analyses. *Am J Public Health, 76*(5), 525-531.

- Nolan, S. A., Flynn, C., & Garber, J. (2003). Prospective relations between rejection and depression in young adolescents. *J Pers Soc Psychol*, *85*(4), 745-755. doi: 10.1037/0022-3514.85.4.745
- Nolen-Hoeksema, S., & Girgus, J. S. (1994). The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull*, *115*(3), 424-443.
- Nolen-Hoeksema, S., Larson, J., & Grayson, C. (1999). Explaining the gender difference in depressive symptoms. *J Pers Soc Psychol*, *77*(5), 1061-1072.
- Oetting, E. R., & Donnermeyer, J. F. (1998). Primary socialization theory: the etiology of drug use and deviance. I. *Subst Use Misuse*, *33*(4), 995-1026.
- Olsson, C. A., Coffey, C., Toumbourou, J. W., Bond, L., Thomas, L., & Patton, G. (2003). Family risk factors for cannabis use: a population-based survey of Australian secondary school students. *Drug Alcohol Rev*, *22*(2), 143-152. doi: 10.1080/09595230100100570
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (1992). *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e révision*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé.
- Pandina, R. J., Johnson, V. L., & White, H. R. (2010). Peer influences on substance use during adolescence and emerging adulthood. In L. M. Scheier (Ed.), *Handbook of drug use etiology*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Patterson, G. R., DeBaryshe, B. D., & Ramsey, E. (1989). A developmental perspective on antisocial behavior. *Am Psychol*, *44*(2), 329-335.
- Patton, G. C., Coffey, C., Carlin, J. B., Degenhardt, L., Lynskey, M., & Hall, W. (2002). Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*, *325*(7374), 1195-1198.
- Pedersen, W. (1990). Adolescents initiating cannabis use: cultural opposition or poor mental health? *J Adolesc*, *13*(4), 327-339.
- Petersen, A. C., Compas, B. E., Brooks-Gunn, J., Stemmler, M., Ey, S., & Grant, K. E. (1993). Depression in adolescence. *Am Psychol*, *48*(2), 155-168.
- Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M., & Joiner, T. E., Jr. (2006). Propagation of major depressive disorder: relationship between first episode symptoms and recurrence. *Psychiatry Res*, *141*(3), 271-278. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.022
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry*, *177*, 486-492.

- Pine, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. (1999). Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry*, *156*(1), 133-135.
- Pollock, N. K., & Martin, C. S. (1999). Diagnostic orphans: adolescents with alcohol symptom who do not qualify for DSM-IV abuse or dependence diagnoses. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 897-901.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. . *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385-401. doi: 10.1177/014662167700100306
- Radloff, L. S. (1991). The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. *Journal of Youth and Adolescence*, *20*(2), 149-166. doi: 10.1007/bf01537606
- Rao, U. (2006). Links between depression and substance abuse in adolescents: neurobiological mechanisms. *Am J Prev Med*, *31*(6 Suppl 1), S161-174. doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.002
- Rao, U., & Chen, L. A. (2008). Neurobiological and psychosocial processes associated with depressive and substance-related disorders in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*, *1*(1), 68-80.
- Rao, U., & Chen, L. A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, *11*(1), 45-62.
- Rao, U., Hammen, C. L., & Poland, R. E. (2009). Mechanisms underlying the comorbidity between depressive and addictive disorders in adolescents: interactions between stress and HPA activity. *Am J Psychiatry*, *166*(3), 361-369. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030412
- Rao, U., Ryan, N. D., Birmaher, B., Dahl, R. E., Williamson, D. E., Kaufman, J., . . . Nelson, B. (1995). Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *34*(5), 566-578. doi: 10.1097/00004583-199505000-00009
- Rehm, J., Taylor, B., & Room, R. (2006). Global burden of disease from alcohol, illicit drugs and tobacco. *Drug Alcohol Rev*, *25*(6), 503-513. doi: 10.1080/09595230600944453

- Reinherz, H. Z., Giaconia, R. M., Hauf, A. M., Wasserman, M. S., & Silverman, A. B. (1999). Major depression in the transition to adulthood: risks and impairments. *J Abnorm Psychol, 108*(3), 500-510.
- Reinherz, H. Z., Giaconia, R. M., Silverman, A. B., Friedman, A., Pakiz, B., Frost, A. K., & Cohen, E. (1995). Early psychosocial risks for adolescent suicidal ideation and attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 34*(5), 599-611. doi: 10.1097/00004583-199505000-00012
- Repetto, P. B., Zimmerman, M. A., & Caldwell, C. H. (2008). A longitudinal study of depressive symptoms and marijuana use in a sample of inner-city African Americans. *Journal of Research on Adolescence, 18*(3), 421-447. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-7795.2008.00566.x>
- Resnick, M. D., Bearman, P. S., Blum, R. W., Bauman, K. E., Harris, K. M., Jones, J., . . . Udry, J. R. (1997). Protecting adolescents from harm. Findings from the National Longitudinal Study on Adolescent Health. *JAMA, 278*(10), 823-832.
- Rice, F., Harold, G. T., Shelton, K. H., & Thapar, A. (2006). Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45*(7), 841-848. doi: 10.1097/01.chi.0000219834.08602.44
- Richardson, T. (2010). Cannabis use and mental health: a review of recent epidemiological research. *International Journal of Pharmacology, 6*(6), 796-807. doi: 10.3923/ijp.2010.796.807
- Riddle, A. R., Blais, M. R., & Hess, U. (2000). *A multi-group investigation of the CES-D's measurement structure across adolescents, young adults and middle-aged adults*. Montréal, Qc: CIRANO.
- Roberts, R. E., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1991). Screening for adolescent depression: a comparison of depression scales. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 30*(1), 58-66. doi: 10.1097/00004583-199101000-00009
- Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P., . . . Somerville, M. (2009). The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess, 13*(6), iii-iv, ix-xii, 1-315. doi: 10.3310/hta13050
- Rudolph, K. D., Hammen, C., Burge, D., Lindberg, N., Herzberg, D., & Daley, S. E. (2000). Toward an interpersonal life-stress model of depression: the developmental context of stress generation. *Dev Psychopathol, 12*(2), 215-234.

- Sale, E., Sambrano, S., Springer, J. F., & Turner, C. W. (2003). Risk, protection, and substance use in adolescents: a multi-site model. *J Drug Educ*, 33(1), 91-105.
- Sameroff, A. J. (2009). *The Transactional Model of Development: How Children and Contexts Shape Each Other*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Sameroff, A. J., Gutman, L. M., & Peck, S. (2003). Adaptation among youth facing multiple risks: Prospective research findings. In S. S. Luthar (Ed.), *Resilience and Vulnerability: Adaptation in the Context of Childhood* (pp. 364-391). New York, NY: Cambridge University Press.
- Sattah, M. V., Supawitkul, S., Dondero, T. J., Kilmarx, P. H., Young, N. L., Mastro, T. D., Griensven, F. (2002). Prevalence of and risk factors for methamphetamine use in northern Thai youth: results of an audio-computer-assisted self-interviewing survey with urine testing. *Addiction*, 97(7), 801-808.
- Schneider, B., Philipp, M., & Muller, M. J. (2001). Psychopathological predictors of suicide in patients with major depression during a 5-year follow-up. *Eur Psychiatry*, 16(5), 283-288.
- Schwartz, R. H., & Miller, N. S. (1997). MDMA (ecstasy) and the rave: a review. *Pediatrics*, 100(4), 705-708.
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 17(3), 275-297. doi: 10.1007/s11065-007-9031-0
- Seeley, J. R., & Lewinsohn, P. M. (2009). Epidemiology of mood disorders during adolescence: implications for lifetime risk. In N. Allen & L. Sheeber (Eds.), *Adolescent emotional development and the emergence of depressive disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Shadish, W. R., Cook, T. D., & Campbell, D. T. (2002). *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference*. Boston: Houghton-Mifflin.
- Sheeber, L., Hops, H., & Davis, B. (2001). Family processes in adolescent depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 4(1), 19-35.
- Sihvola, E., Keski-Rahkonen, A., Dick, D. M., Pulkkinen, L., Rose, R. J., Marttunen, M., & Kaprio, J. (2007). Minor depression in adolescence: phenomenology and clinical correlates. *J Affect Disord*, 97(1-3), 211-218. doi: 10.1016/j.jad.2006.06.019

- Siqueira, L. M., & Brook, J. S. (2003). Tobacco use as a predictor of illicit drug use and drug-related problems in Colombian youth. *J Adolesc Health, 32*(1), 50-57.
- Stefanis, C., & Stefanis, N. (1999). Diagnosis of depressive disorders: a review. In M. Maj & N. Sartorius (Eds.), *Depressive disorders* (Vol. 1, pp. 1-52). Chichester: John Wiley & Sons.
- Stice, E., Kirz, J., & Borbely, C. (2002). Disentangling Adolescent Substance Use and Problem Use within a Clinical Sample. *Journal of Adolescent Research, 17*(2), 122-142. doi: 10.1177/0743558402172002
- Stockwell, T., Toumbourou, J. W., Letcher, P., Smart, D., Sanson, A., & Bond, L. (2004). Risk and protection factors for different intensities of adolescent substance use: when does the Prevention Paradox apply? *Drug Alcohol Rev, 23*(1), 67-77. doi: 10.1080/09595230410001645565
- SAMHSA. (2010). *Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings*. Rockville, MD.: Office of Applied Studies (NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings).
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry, 157*(10), 1552-1562.
- Sumnall, H. R., & Cole, J. C. (2005). Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology, 19*(1), 84-92. doi: 10.1177/0269881105048901
- Tetrault, J. M., Crothers, K., Moore, B. A., Mehra, R., Concato, J., & Fiellin, D. A. (2007). Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med, 167*(3), 221-228. doi: 10.1001/archinte.167.3.221
- Tossmann, P., Boldt, S., & Tensil, M. D. (2001). The use of drugs within the techno party scene in European metropolitan cities. *Eur Addict Res, 7*(1), 2-23.
- Uhl, G. R., & Grow, R. W. (2004). The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch Gen Psychiatry, 61*(3), 223-229. doi: 10.1001/archpsyc.61.3.223
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2010). *World Drug Report, 2010*. Vienna: United Nations Publication.

- van den Bree, M. B., & Pickworth, W. B. (2005). Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(3), 311-319. doi: 10.1001/archpsyc.62.3.311
- Van Etten, M. L., & Anthony, J. C. (1999). Comparative epidemiology of initial drug opportunities and transitions to first use: marijuana, cocaine, hallucinogens and heroin. *Drug Alcohol Depend*, *54*(2), 117-125.
- Van Etten, M. L., & Anthony, J. C. (2001). Male-female differences in transitions from first drug opportunity to first use: searching for subgroup variation by age, race, region, and urban status. *J Womens Health Gend Based Med*, *10*(8), 797-804. doi: 10.1089/15246090152636550
- Vervaeke, H. K., Benschop, A., van den Brink, W., & Korf, D. J. (2008). Predicting ecstasy use among young people at risk: a prospective study of initially ecstasy-naive subjects. *J Drug Educ*, *38*(2), 131-146.
- Verweij, K. J., Zietsch, B. P., Lynskey, M. T., Medland, S. E., Neale, M. C., Martin, N. G., et al. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction*, *105*(3), 417-430. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02831.x
- von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Hofler, M., & Wittchen, H. U. (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend*, *68*(1), 49-64.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, *276*(4), 293-299.
- Whitlock, J. L. (2006). Youth perceptions of life at school: Contextual correlates of school connectedness in adolescence. *Applied Developmental Science*, *10*(1), 13-29. doi: 10.1207/s1532480xads1001_2
- Wittchen, H.-U., Frohlich, C., Behrendt, S., Gunther, A., Rehm, J., Zimmermann, P., . . . Perkonig, A. (2007). Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, *88*, S60-S70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.12.013>

- World Health Organisation. Depression Retrieved May, 2011, from http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
- Wu, L. T., Schlenger, W. E., & Galvin, D. M. (2006). Concurrent use of methamphetamine, MDMA, LSD, ketamine, GHB, and flunitrazepam among American youths. *Drug Alcohol Depend*, 84(1), 102-113. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.01.002
- Yacoubian, G. S., Jr. (2002). Assessing the temporal relationship between race and ecstasy use among high school seniors. *J Drug Educ*, 32(3), 213-225.
- Yacoubian, G. S., Jr., Boyle, C., Harding, C. A., & Loftus, E. A. (2003). It's a rave new world: estimating the prevalence and perceived harm of ecstasy and other drug use among club rave attendees. *J Drug Educ*, 33(2), 187-196.
- Yen, C. F., Yang, Y. H., & Chong, M. Y. (2006). Correlates of methamphetamine use for Taiwanese adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60(2), 160-167. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01481.x
- Zahn-Waxler, C., Klimes-Dougan, B., & Slattery, M. J. (2000). Internalizing problems of childhood and adolescence: prospects, pitfalls, and progress in understanding the development of anxiety and depression. *Dev Psychopathol*, 12(3), 443-466.
- Zimmermann, P., Wittchen, H. U., Waszak, F., Nocon, A., Hofler, M., & Lieb, R. (2005). Pathways into ecstasy use: the role of prior cannabis use and ecstasy availability. *Drug Alcohol Depend*, 79(3), 331-341. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.02.008

Annexe : accords des coauteurs