



**HAL**  
open science

# Besoin de stratégies innovantes pour prévenir la dépression chez les personnes qui s'injectent de la drogue

Lionel Moulis

## ► To cite this version:

Lionel Moulis. Besoin de stratégies innovantes pour prévenir la dépression chez les personnes qui s'injectent de la drogue. Human health and pathology. 2020. dumas-03335986

**HAL Id: dumas-03335986**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03335986v1>**

Submitted on 6 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

## **THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Lionel MOULIS**

Le 4 Décembre 2020

**BESOIN DE STRATEGIES INNOVANTES POUR PREVENIR  
LA DEPRESSION CHEZ LES PERSONNES  
QUI S'INJECTENT DE LA DRROGUE**

Directeur de thèse : Pr. Nicolas Nagot

### JURY

Président : Pr. Nicolas Nagot

Assesseurs : Pr Nicolas Nagot

Pr Thibault Mura

Pr Emilie Olie

Pr Sébastien Guillaume

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Lionel MOULIS**

Le 4 Décembre 2020

**BESOIN DE STRATEGIES INNOVANTES POUR PREVENIR  
LA DEPRESSION CHEZ LES PERSONNES  
QUI S'INJECTENT DE LA DRROGUE**

Directeur de thèse : Pr. Nicolas Nagot

JURY

Président : Pr. Nicolas Nagot

Assesseurs : Pr Nicolas Nagot

Pr Thibault Mura

Pr Emilie Olie

Pr Sébastien Guillaume



**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean Bernard	MION Henri
ALRIC Robert	DUJOLS Pierre	MIRO Luis
ARNAUD Bernard	DUMAS Robert	NAVARRO Maurice
ASTRUC Jacques	DUMAZER Romain	NAVRATIL Henri
AUSSILLOUX Charles	ECHENNE Bernard	OTHONIEL Jacques
AVEROUS Michel	FABRE Serge	PAGES Michel
AYRAL Guy	FREREBEAU Philippe	PEGURET Claude
BAILLAT Xavier	GALIFER René Benoît	PELLISSIER Jacques
BALDET Pierre	GODLEWSKI Guilhem	POUGET Régis
BALDY-MOULINIER Michel	GRASSET Daniel	PUJOL Henri
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	RABISCHONG Pierre
BALMES Pierre	HERTAULT Jean	RAMUZ Michel
BANSARD Nicole	HUMEAU Claude	RIEU Daniel
BAYLET René	JAFFIOL Claude	ROCHFORT Henri
BILLIARD Michel	JANBON Charles	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	JANBON François	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	JARRY Daniel	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	JOURDAN Jacques	SANY Jacques
BONNEL François	LAFFARGUE François	SEGNARBIEUX François
BOURGOIS Jean-Marie	LALLEMANT Jean Gabriel	SENAC Jean-Paul
BRUEL Jean Michel	LAMARQUE Jean-Louis	SERRE Arlette
BUREAU Jean-Paul	LAPEYRIE Henri	SOLASSOL Claude
BRUNEL Michel	LE QUELLEC Alain	THEVENET André
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	VIDAL Jacques
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	VISIÈRE Jean Pierre
CHAPTAL Paul-André	LORIOT Jean	
CIURANA Albert-Jean	LOUBATIERES Marie Madeleine	
CLOT Jacques	MAGNAN DE BORNIER Bernard	
COSTA Pierre	MARY Henri	
D'ATHIS Françoise	MATHIEU-DAUDE Pierre	
DEMAILLE Jacques	MEYNADIER Jean	
DESCOMPS Bernard	MICHEL François-Bernard	
DIMEGLIO Alain	MION Charles	

**Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude	GROLLEAU RAOUX Robert	PUJOL Rémy
BLANC François	GUERRIER Bernard	RIBSTEIN Jean
BOULENGER Jean-Philippe	GUILLOT Bernard	SCHVED Jean-François
BOURREL Gérard	LANDAIS Paul	SULTAN Charles
BRINGER Jacques	MARES Pierre	TOUCHON Jacques
CLAUSTRES Mireille	MAUDELONDE Thierry	UZIEL Alain
DAURES Jean-Pierre	MAURY Michèle	VOISIN Michel
DAUZAT Michel	MILLAT Bertrand	ZANCA Michel
DAVY Jean-Marc	MONNIER Louis	
DEDET Jean-Pierre	MOURAD Georges	
ELEDJAM Jean-Jacques	PREFAUT Christian	

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

## PU-PH de 1<sup>re</sup> classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

## PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne; gériatrie, biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale**

### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS – Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie

Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie

Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère

Génétique

CARRIERE Christian

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel

Hématologie ; transfusion

HILLAIRE-BUYS Dominique

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PUJOL Joseph

Anatomie

RICHARD Bruno

Médecine palliative

RISPAIL Philippe

Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière



## MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

## MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

## **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

### MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe :

COSTA David

### MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
OUDE ENGBERINK Agnès

## **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio   MILLION Elodie   PAVAGEAU Sylvain   REBOUL Marie-Catherine   SERAYET Philippe

## **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## **REMERCIEMENTS**

### **Au Professeur Nicolas Nagot**

Merci pour votre aide et votre écoute. Merci de m'avoir accueilli dans votre unité, de m'avoir proposé ce sujet intéressant et de m'avoir suivi tout en long de son déroulé.

### **Au professeur Laurent Michel**

Merci pour ton implication dans mon sujet de recherche, ta réactivité sans pareil et tes précieux conseils qui auront su améliorer la qualité de mon travail.

### **A l'équipe PCCI**

Merci pour l'accueil et la bonne ambiance dans le labo. Je remercie en particulier Amandine Cournil pour ses éclairages sur les DAG, les variables dépendantes du temps et la modélisation, ainsi que toutes les personnes qui m'ont aidé.

Une pensée toute particulière pour tous les étudiants de l'unité, avec qui j'ai passé de forts bons moments de détente dans ce bureau bondé.

### **Au professeur Thibault Mura**

Merci de tes conseils et ta confiance jusque-là. Merci également d'avoir accepté de faire partie du jury.

### **Au professeur Emilie Olie Et Guillaume Sebastien**

Merci d'avoir bien voulu être dans mon jury de thèse, c'est un honneur que vous me faites.

### **A Isabelle Carrière**

Merci de vos éclairages sur la modélisation de données longitudinales.

### **Aux UDIV de Hai Phong Vietnam,**

Merci de votre participation au projet Drive dont mes données tirent leur origine. Sans votre implication ce travail n'existerait pas.

### **A l'équipe DRIVE**

Merci de votre accueil lors de ma visite et de votre aide précieuse dans l'élaboration comme dans les phases finales de mon travail de recherche.

**A ma famille,**

Aimante, toujours présente, à l'écoute. Merci pour votre soutien inébranlable depuis 30 ans.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir transmis votre curiosité inéteanchable.

**A mon frère et ma sœur,**

Merci de m'avoir tant donné et merci d'être là.

**A mes grands-parents,**

Merci de m'avoir donné le goût des chiffres et montré l'importance de la rigueur.

**A mes amis de longue date,**

Ma deuxième famille, mes complices. Merci pour tous ces bons moments depuis un bon moment. Nous fêterons cet accomplissement quand les conditions le permettront, c'est promis.

**Aux internes de santé publique de Montpellier-Nîmes,**

Avec qui j'ai partagé de riches moments. En attendant d'en partager davantage.

**A tous ceux qui liront ce travail.**

## SOMMAIRE

<b>Page de garde</b> .....	<b>2</b>
<b>Personnel enseignant</b> .....	<b>3</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>9</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>11</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>Corps de texte</b> .....	<b>13</b>
<b>Propos préliminaires</b> .....	<b>13</b>
<b>Article en anglais</b> .....	<b>19</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>19</b>
<b>Methods</b> .....	<b>20</b>
<b>Results</b> .....	<b>26</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>30</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>35</b>
<b>References</b> .....	<b>36</b>
<b>Discussion additionnelle</b> .....	<b>40</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>54</b>
<b>Serment</b> .....	<b>57</b>
<b>Résumé / Mots clefs</b> .....	<b>58</b>
<b>Abstract / Keywords</b> .....	<b>58</b>

## ABREVIATIONS

ART :	AntiRetroviral Therapy
AUDIT-C :	Alcohol Use Disorders Identification Test - Consumption
CBO :	Community Based Organization
CES-D :	Center for Epidemiologic Studies - Depression
CI:	Confidence Interval
DAG :	Directed Acyclic Graph
DALY :	Disability Adjusted Life Years, années de vie corrigées de l'incapacité
DRIVE :	DRug use and blood-borne Infections in Vietnam
GAD :	Generalized Anxiety Disorder
HBV :	Hepatitis B Virus
HCV :	Hepatitis C Virus
HIV :	Human Immunodeficiency Virus
LMIC :	Low to Middle-Income Countries
MCAR :	Missing Completely At Random
MNAR :	Missing Not At Random
MINI :	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMT :	Methadone Maintenance Therapy
OR :	Odds Ratio
PHQ :	Patient Health Questionnaire
UDIV :	People Who Inject Drugs
PY :	Person-Year
RDS :	Respondant Driven Sampling
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## I. PROPOS PRELIMINAIRES

La consommation d'opiacés (dont morphine et héroïne) est un enjeu majeur dans le monde par les conséquences sanitaires qu'elle implique. Ainsi, en 2017, l'utilisation d'opioïdes représentait 80% des 42 millions d'années de DALYs (*Disability-adjusted life years*, nombre d'année de vie saine perdu à cause d'invalidités ou de décès prématurés) (1). Cette consommation en augmentation à travers le monde engendre une hausse de la mortalité : ainsi, entre 2014 et 2017, le nombre de morts en lien avec l'héroïne ou la morphine a doublé (2).

En Asie du Sud-Est, la prévalence des usagers d'opiacés dans l'année est la plus élevée du monde : 1,8%, soit trois fois plus important que la moyenne globale (0,6%). Si la situation est particulièrement inquiétante en terme de prévalence, elle l'est aussi par le nombre de personnes atteintes : les usagers du Moyen-Orient, de l'Asie du Sud-Est et de l'Asie du Sud comptent pour presque 60% du nombre total des usagers à travers le monde (3). Au vietnam, , le nombre estimé d'utilisateurs d'héroïne était d'environ 153 000 en 2013 (4).

Les stimulants de types amphétamines (*amphetamine type stimulant*) sont également de plus en plus utilisés dans le monde. En Asie, la prévalence de l'usage dans l'année de ces stimulants est de 0,5%, soit autant qu'au niveau mondial. L'amphétamine la plus utilisée est la méthamphétamine en Asie de l'Est et du Sud Est et plus d'un tiers des consommateurs mondiaux de cette substance sont dans cette région (3).

Le nombre d'usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) dans le monde entier était de 11.3 million ou 0,23% de la population entre 15 et 64 ans et 3.2 millions en Asie de l'Est et du Sud Est, pour une prévalence estimée de 0,20% (2). Les UDIV s'injectent le plus souvent avec de l'héroïne, mais d'autres drogues peuvent être également injectée : benzodiazépine, opium, cocaïne, méthadone et amphétamines. Au Vietnam en particulier, l'injection se fait presque totalement avec de l'héroïne : les autres drogues injectées sont la méthadone et les amphétamines en de très faibles proportions (5). Par ailleurs on estime qu'un UDIV sur 6 à un UDIV sur 2 fume simultanément de la méthamphétamine (6,7).

Cet usage de substances, notamment injectées, n'est pas sans conséquences pour la santé des personnes en situation d'addiction. En effet, dans les pays du Nord comme dans ceux du Sud, les UDIV sont souvent marginalisés et stigmatisés, et de fait socio-économiquement restreints, ce qui peut rendre difficile l'accès aux services de santé et notamment de prévention (8).

Pourtant, l'injection de drogue a de nombreux effets en terme de morbi-mortalité dus au risque d'overdose et d'infections (VIH, hépatites B et C) qui peuvent se transmettre via le partage des seringues et le comportement sexuel à risque de certains groupes. Ces infections peuvent

conduire à différentes conséquences néfastes (immunodépression, cirrhose, néoplasies, etc...) (9–13).

Il est estimé que les UDIV ont un risque de vivre avec le VIH 22 fois plus important que la population générale (14). Dans le monde un UDIV sur 8 vit avec le VIH (3). Bien que la prévalence du VIH parmi les UDIV résidant dans l'Asie de l'Est ou du Sud-Est soit plus faible (9,3%) que la moyenne globale, près d'un cinquième des UDIV vivant avec le VIH résident dans cette région (3). Similairement, on estime que la moitié des UDIV sont infectés par le HCV et 8% avec HBV. En Asie du Sud Est, la prévalence du HCV chez les UDIV était estimée à plus de 61% en 2018, et celle du HBV entre 10 et 15% (3).

Les UDIV sont également à risque de faire des overdoses : une récente méta-analyse de 2019 concluait que 20% des UDIV avaient vécu au moins une overdose non fatale dans l'année et plus de 40% une overdose dans leur vie (15). Des chiffres similaires encore plus inquiétants ont également été retrouvés au Vietnam, avec plus d'un tiers des UDIV décrivant une overdose non fatale dans l'année (16). Chez les UDIV avec une comorbidité dépressive, le risque de faire une overdose est par ailleurs augmenté de plus de 50% chez les hommes (17).

Ces overdoses quand elles sont non fatales peuvent conduire à des séquelles comprenant des effets respiratoires (œdèmes pulmonaires, pneumopathies d'aspiration), cardiaques (arythmie, cardiomyopathie, hémoglobinémie), musculaires (rhabdomyolyse), et neurologiques (altération cognitive, neuropathie périphérique, paralysie temporaire des membres, crise d'épilepsie), etc... (18,19). L'Asie du Sud Est et l'Asie de l'Est ont l'une des prévalences d'overdoses non fatale dans l'année les plus hautes du monde avec 23.5% (15). Connaissant le ratio fatal/non fatal des overdoses estimé entre 2 et 4 % (20,21), on se rend compte de l'étendue du nombre de morts lié aux overdoses.

En plus des conséquences des drogues injectées, la prise simultanée d'autres drogues de type méthamphétamine est fréquente dans ces populations (6,22) avec une toxicité plus importante que dans les mono consommations. La méthamphétamine a des effets sur les systèmes cardio- et cérébro-vasculaire et les infections virales à cause des comportements à risques auxquels elle peut conduire (22).

Enfin, à côté de toutes ces comorbidités cliniques, des pathologies psychiatriques sont fréquemment retrouvées chez les usagers de drogues, avec une reconnaissance scientifique de plus en plus importante dans la littérature (23). Cette comorbidité de trouble addictifs et des autres troubles psychiatriques est difficile à gérer, notamment dans certains pays où l'intégration entre services d'addiction et de psychiatrie est peu organisée. Les personnes avec

cette comorbidité rapportent des taux de succès de traitement moindres, des hospitalisations psychiatriques plus longues et une prévalence de suicide plus haute (3,24).

Les usagers d'héroïne ont une prévalence de comorbidité dépressive excédant celui de la population générale : 16 à 30% pour une épisode dépressif caractérisé actuel (25–30) et 38 à 56% pour un antécédent d'épisode dépressif caractérisé (25,28,31). Dans la population générale, ce chiffre est de 13% pour l'actuel (17% en Asie) (32) et 21% pour la vie entière (33) Concernant les conséquences psychiatriques des personnes usant de méthamphétamines, leur risque de psychose, entre autres, est augmenté. Celle-ci est temporaire dans la plupart des cas (34), peut conduire à des symptômes chroniques proches d'un trouble psychotique primaire (35), ou déclencher une entrée dans une maladie psychiatrique chez des individus avec des formes préexistantes de schizophrénie, manies ou autres troubles psychotiques (34). L'anxiété est également très présente :  $\frac{3}{4}$  décrivent des symptômes anxieux sévères depuis le début de l'usage de cette substance (22). En plus de ces troubles, les symptômes dépressifs sont aussi particulièrement fréquents chez les usagers de méthamphétamine puisque la majorité décrivent une dépression au cours de l'existence (36,37).

Cette comorbidité dépressive chez les usagers de drogue a des implications en terme de mortalité : la dépression est associée à un risque suicidaire dans la population générale (38,39) ainsi que chez les dépendants à l'héroïne (29,40). Chez les usagers de méthamphétamine, un quart des patients décrit avoir fait une tentative de suicide dans le passé (36,37).

De plus, cette comorbidité sévère qui peut être présente chez la moitié des UDIV (41–44) peut mettre en péril les efforts de prévention du VIH et du risque d'abus de substances. La sévérité des symptômes dépressifs sont en effet associés de près à la fréquence d'injection et au risque de rechute (45–47) ainsi qu'aux comportements à risque (48), avec une relation surement bidirectionnelle. La dépression chez les UDIV entraîne de mauvais résultats sur le traitement VIH observés sur l'utilisation d'antirétroviraux, la suppression virale, les symptômes et la mortalité (49–53).

Dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires comme le Viêt Nam, où les ressources en santé mentale sont limitées, les UDIV constituent un groupe particulièrement vulnérable sur le plan de la santé mentale.



Le Vietnam a un long passif avec les opiacés, dont la culture et la consommation remonte à plusieurs siècles, dans les hautes terres montagneuses et proches de la Chine. La production et l'import d'opium furent interdits depuis longtemps sur le territoire mais ces efforts ne furent pas suffisants. Après l'annexion de l'Indochine (Vietnam, Laos et Cambodge) par la France en 1899 et l'installation d'une franchise d'opium, celle-ci s'est rapidement répandue des montagnes jusque dans tout le pays. Au début des années 1940, près de 2% de la population vietnamienne était dépendant, et jusqu'à 10 fois plus chez les dirigeants du pays. Après 1954 et la fin de la domination française sur l'Indochine, le gouvernement vietnamien a appliqué des politiques répressives autoritaires. Durant la deuxième guerre d'Indochine, l'héroïne était un problème important dans le sud du Vietnam, en particulier chez les soldats américains et vietnamiens. Une fois réuni, le gouvernement communiste a largement réduit la consommation dans le sud du pays par une réglementation stricte, sans toutefois venir à bout de ce problème.

Le Vietnam a remarquablement progressé en termes économiques depuis la réforme économique et sociale de la rénovation (*Doi Moi*) débutée en 1986. Cependant, le nombre de personnes dépendantes a triplé entre 1994 et 2000 pour atteindre 170 000 lorsque la population du pays augmentait elle de 15%. De fait, pendant la première moitié de la décennie 1990 au Vietnam, la prévalence de l'usage de la méthamphétamine a commencé à augmenter et les usages ont changé. En 1994, 86% des usagers de drogues connus consommaient en premier choix de l'opium, mais ils étaient 80% à préférer l'héroïne en 2000. Le profil type de l'utilisateur de substance s'est rajeuni, féminisé, socialement isolé et la substance initialement fumée a commencé à s'injecter. C'est ce qui a été appelé l'urbanisation de l'usage de la drogue (54). Ce phénomène a conduit à une augmentation considérable de l'abus de drogues, faisant passer le nombre de personnes souffrant d'addiction de 78 pour 100 000 en 1994 à 208 pour 100 000 en 2004 (55).

Dans les années 1990, le gouvernement désignait l'usage de drogues comme fléau social et soulignait le rôle des usagers dans la propagation de l'épidémie de VIH. Ils étaient alors contraints de suivre des enseignements moraux et subissaient répression et criminalisation (56), avec internalisation dans des camps de réhabilitation. Durant la décennie suivante, les discours relatifs à l'usage de drogues ont considérablement changé. En effet, en 2004 a été lancé un premier système d'échange de seringues pour les groupes à risque et deux ans plus tard la « loi VIH » a officiellement approuvé les programmes de réduction des risques. De plus, les comportements d'usage de drogue ont été retirés du code pénal en 2009, faisant passer les usagers de *fléaux sociaux* à *patients* (7). Ainsi, entre 2008 et 2013, plus de soixante cliniques méthadones ont été créées sur le territoire.

La situation psychiatrique au Vietnam a elle aussi récemment évolué. Une étude épidémiologique s'intéressant à la période 2001-2003 montrait que la prévalence combinée des troubles mentaux était d'environ 14.9% de la population, soit 12 millions de personnes (57). La méconnaissance de la population à propos des troubles mentaux peut expliquer la stigmatisation et la discrimination qu'en encourent les victimes: ils sont souvent associés aux comportements étranges et à la folie (58). Les victimes de maladie mentale sont également vues comme anormaux, antisociaux et attisant généralement la peur par leurs possibles comportements violent. De même, les causes de ces troubles mentaux ne sont souvent pas comprises par la majorité, qui décrit l'inquiétude, les études, trop réfléchir, les problèmes familiaux ou les expériences traumatiques comme en étant la cause (59,60). Enfin, cette stigmatisation peut avoir un lien avec la sémantique vietnamienne qui dénomme les psychiatres libéraux et hospitaliers « *Bác sĩ tâm thần* » et « *Bệnh viện tâm thần* » soit « docteur de la folie » et « maison des fous » respectivement (61).

La stigmatisation et la méconnaissance des troubles mentaux font partie des raisons expliquant la sous-utilisation des services de santé mentale au Vietnam. Les problèmes financiers et le manque de support social pour prendre soin du patient font partie des autres obstacles à l'accès aux soins psychiatriques (60). La vision culturelle vietnamienne peut également jouer, avec une mauvaise distinction perçue entre stress, dépression et anxiété (62), et une vision traditionnelle de la médecine qui bien que minoritaire quand il s'agit des problèmes mentaux, persiste toujours. Ainsi, l'accès au système de soin officiel, peut être vu comme non disponible, non accessible ou non acceptable (60).

Le système psychiatrique vietnamien a cependant bien évolué depuis la reconnaissance des troubles psychiatriques et est maintenant composé de deux types de services : communautaire ou hospitalier. Le service basé sur la communauté compte plus de 700 centres responsables des programmes de promotion de la santé mentale, de veille et du soin des troubles mentaux. Ce système déployé sur 2/3 de la population offre un accès gratuit aux psychotropes essentiels pour quelques troubles mentaux telle que la schizophrénie, la dépression et l'épilepsie. Le service hospitalier, lui, comporte 6 lits pour 100 000 habitants avec un taux d'occupation des lits de 123% en 2008. Le manque de ressources en personnel de santé mentale est également ressenti, avec 0.32 psychiatre pour 100 000 dans les zones urbaines. En comparaison, ce chiffre est de 13.7 aux Etats-Unis d'Amérique et 22.3 en France en 2018 (61,63). De fait, la psychiatrie est la spécialité médicale la moins préférée au Vietnam et seulement 30 étudiants la choisissent sur les 2500 diplômés. Même si les ressources psychiatriques organisationnelles, financières et

personnelles sont en augmentation, il persiste toujours une différence importante entre offre et demande (57).

Nous l'avons vu, les UDIV sont une population à très grand risque de pathologies psychiatriques et notamment dépressives dans un pays où l'accès aux soins mentaux est encore limitée et sous-utilisé malgré un besoin véritable. Dans ce contexte et en l'absence de données récentes et bien documentées, il nous semble essentiel de bien décrire la fréquence des troubles dépressifs et les facteurs associés. Ces données constituent une première étape indispensable vers l'élaboration de stratégies innovantes de dépistage et de prise en charge communautaire de ces affections parmi les UDIV.

## II. ARTICLE

### INTRODUCTION

Substance use is a major public health issue in Vietnam. Notwithstanding the HIV and HCV epidemics and overdoses, drug abuse widens the individual and public health burden through psychiatric comorbidities (1).

People who inject drugs (PWID) present significantly more psychiatric comorbidities than the general population (2,3), with a higher prevalence of depression (4), suicidal ideation and attempts (5) among other mental health issues (6). The prevalence of severe depression in PWID is around 40% in some Asian countries (7), as well as in western ones (8). Furthermore, infectious comorbidities such as tuberculosis, HCV and HIV are commonly associated with an increased risk of depression (9–11). The impact of depressive symptomatology on the risk of viral infection has also been highlighted, with some studies showing an association between depression and increased HIV transmission and acquisition via increased unprotected sexual intercourses, multiple sex partners and trading sex for money or drugs in depressed people. (12). Depression is also linked with immunodeficiency progression (13) and disease-related mortality (14).

For a long time, Vietnamese policies regarding people addicted to drugs were strongly repressive. This has evolved, in recent years, through a more comprehensive public health and medical care approach towards the rehabilitation of people who use drugs (15). However, in Vietnam, as in numerous low to middle-income countries (LMIC), psychiatric resources are sparse, especially since the stigmatization of mental illness contributes to this situation (16). For instance, the number of psychiatrists in Vietnam is around one per 300,000 inhabitants (17), which is 66 times lower than in France (18). This results in a saturated mental health system (19) managing mainly the most severely ill patients because of lack of human and material resources. This raises the question of developing innovative and alternative psychiatric interventions for the most excluded and hard to reach populations in need of psychiatric care (8,20,21).

Targeting people who inject drugs in need for mental health support in a context of limited psychiatric resources is therefore crucial. Numerous studies have identified risk factors of depression among PWID : sociodemographic like female gender (22,23), being single (24,25), risky occupation such as sex work (7),. But also drug habits with smoking and misusing alcohol as risk factors as well as cocaine use (23,24), frequency of drug injection (4,25-27).

Methamphetamine use is also frequent in these populations (20,28) with heavy implications, besides psychotics troubles, regarding depressive symptoms (29–31). However, few of these studies have taken an interest in PWID living in LMIC (32). The aim of this study was to determine the prevalence of factors associated with the incidence depressive syndrome in people who inject drugs in Hai Phong, Vietnam, with a view to then develop a community-based innovative intervention to prevent and limit the burden of depression in this population.

## METHODS

### *DRIVE study population and recruitment*

The DRIVE (Drug use and Infections in ViEtnam) program is an international project launched in 2016 whose goal was to end the HIV epidemic among PWID in Hai Phong, Vietnam (33,34). The DRIVE study relied on large HIV screening via community-based Respondent Driven Sampling (RDS) surveys combined with linkage to HIV care. The RDS method allows access, via word of mouth, to hard to reach populations (35), and 3 rounds of annual RDS surveys from November 2016 to November 2018 approached 3,150 PWID. Inclusion criteria were being at least 18 years old, and having a positive urine test to heroin or methamphetamine plus skin marks of recent injection (DC. Des. Jarlais et al., 2016). Those unable to understand the study information or unwilling to consent were not enrolled.

Starting from the first RDS, two open cohorts were created: one with HIV-negative participants to estimate HIV incidence, and another with HIV-positive ones to estimate the cascade of HIV care dynamics. All RDS HIV-positive participants were invited to participate in the cohort and were then provided counseling and peer support to help them connect with care and initiating or remaining on antiretroviral treatment (ART) as well as encourage them to enter methadone maintenance therapies (MMT). HIV-negative participants were recruited until the target number of inclusion in the cohort was reached which was set to 400 for RDS1 and 400 for the next RDSs, excluding those reporting being already treated with methadone (20,34). Participants were enrolled in the cohort for 12 to 36 months depending on their date of recruitment (annual RDS), with follow-up visits every 6 months (36).

### *Selection*

Sociodemographic, drug habits, psychological, behavioral and health event related data from all PWID recruited in the HIV+ and HIV- cohorts and who participated in at least one follow-up visit were included in this analysis. For the modeling, we restricted our population to subjects with negative screening for depression at RDS, to focus the analysis on risk factors of incident depression. This information on the PWID was asked and collected at each follow-up visit.

## *Measures*

### *Assessment of the main outcome: depressive syndrome*

At baseline (RDS survey): depression was screened with a short form (2 questions) of the Patient Health Questionnaire (PHQ-2) (37). It has been validated to screen for depression in primary care with a proposed cut off at  $\geq 3$  (38) with an acceptable sensitivity and specificity (0.72 and 0.85 respectively) (39). Trained community-based organization (CBO) members asked the questions during a face-to-face interview.

During semi-annual follow-up visits, depression was measured by trained doctors from the Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, using a short form of the CES-D questionnaire. The CES-D questionnaire (20 items) is validated in different populations and particularly among patients infected with HIV (40,41) and people who use drugs (42), and in several countries including Vietnam (43). We used a validated short 8-item version (44), shown to facilitate the efficiency of assessment during epidemiological studies (45). Because the original cut-off of  $\geq 7$  was determined on women who represent 5% of PWID in Hai Phong, we used a lower cut-off of  $\geq 6$  (46).

### *Assessment of other psychiatric disorders*

Participants were screened for anxiety at the RDS survey with a short form (2 questions) of the Generalized Anxiety Disorder questionnaire (GAD-2), developed to screen for anxiety in primary care and general population with a published cut off at  $\geq 3$  (47).

PWID recruited in the cohort were also screened for psychotic symptoms (persecution, mind reading, auditory hallucinations) using 3 questions adapted from the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (48). These questions were translated and culturally adapted to Vietnam following a back-translation-pre-test guideline (6,49–51) and then adapted to be used by non-professional staff. CBO members asked these questions in a face-to-face interview.

Participants screened positive for any mental health issue at the RDS survey or during follow-up were invited to meet a psychiatrist for a full clinical assessment followed by other consultations when necessary at the study site (CBO office).

### *Substance use*

Data were collected by trained interviewers (CBO members) using a face-to-face questionnaire on drug and alcohol use (20,52). PWID were also screened for opiates, methadone, methamphetamine and cannabis by urine tests (MultiDrug-Screen7A Urine® rapid test, Nal Von Minden, Germany).

Heroin high-injection frequency referred to PWID reporting more than 30 injections in the past month (53). It was determined by multiplying the frequency of injection days per month by the frequency of injection in a typical injection day.

Methamphetamine use had two categories: ‘no use or less than once per week’ and ‘more than once per week’, defined as frequent methamphetamine use (54). We combined urine tests and questions about drug use in the past 6 months to define *polydrug use* as using any drug other than heroin or methamphetamine (ketamine, ecstasy, cocaine or cannabis) in addition to heroin, which was used by all participants.

*Alcohol misuse* was assessed through the Audit-C, a 3-item questionnaire including the first questions of the AUDIT questionnaire: "In the last 6 months, how often did you have a drink containing alcohol"; "How many drinks containing alcohol do you have on a typical day when you are drinking"; "In the last 6 months, how often did you have 6 or more drinks on one occasion". We used cut off of  $\geq 3$  for women and  $\geq 4$  for men (55).

### *Sociodemographic and medical data*

In the RDS visit, CBO members collected individual socio-demographic measures: *gender*, *age* and *education level*. During the cohort follow-up, they collected major health and life events (*overdoses*, *arrests*), as well as social and structural socio-demographic measures (*couple relationship*, *stable housing*, *health insurance card*). PWID were also asked if they had *been hospitalized* during the past 6 months, whatever the reason and tested for HCV and HIV every visit (at inclusion for all and retested for those negative, viral load for HIV + participants). *HIV status* was split in three categories: No HIV; undetectable HIV (viral load <20 copies/mL) and detectable HIV.



### *Statistical analysis plan*

We analyzed risk factors of depressive syndrome among PWID over up to three years. The potential risk factors were sociodemographic (*gender, age, couple relationship, stable housing, health insurance card*), drug habits (*methamphetamine use, heroin high-injection frequency, polydrug use, alcohol misuse, being on MMT, more than 10 years since first heroin injection*), and health events (*having been hospitalized in the 6 past month, HCV status and HIV status*). We did not entered *Anxiety* nor *psychotic symptoms* in the model for the CES-D contains questions encompassing anxiety (56) and depressive and anxious symptoms are frequent in psychotic experiences (57–59), and vice-versa (60). All questions about behavior related to the situation in the past 6 months, except for the frequency of heroin injection that was for the past month and the PHQ-4 for the past 2 weeks. People with depressive syndrome at baseline according to PHQ-2 were not included in our model. We censored participants from the moment they began an antidepressant treatment.

The main analyses used a mixed non-linear model. We restricted our analysis in visits with complete outcome data. Interactions between some variables and time were assessed. We developed multiple models with or without random intercept and compared them with a test of likelihood ratio to select our model.

Our potential risk factors were selected using DAG developed using expert knowledge and literature data, especially meta-analysis articles, literature reviews, or articles focusing on causality with a view to show all causal relationships between variables of interest and highlight potential biases (61).

Collection and coding errors for participants who have done their follow-up visits are considered as missing completely at random (MCAR). For participants missing a follow-up visit, the resulting missing data may be missing not at random (MNAR), and therefore informative (62). This could happen as non-attendance and depression might be linked.

In order to deal with MCAR data in our model, we applied our model to complete on the outcome cases (63,64) and imputed multiple time on our potential risk factors in order to create 20 datasets of possible values (65). We used linear regression for quantitative normal variables and discriminant function method for qualitative ones (63), entering more variables than the ones needed for our primary analysis (66). After having examined the quality of imputations with both graphical diagnosis (Kernel density estimates) and numerical ones (nonparametric Kolmogorov-Smirnov tests) to identify any problematic variable and impossible values (63),

the models were applied to our 20 imputed datasets, and parameters estimates were combined to obtain final Odd-Ratios and their 95% confidence interval (CI) (67). Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of our model in the context of MAR data. The data analysis for this paper was generated using SAS software. Copyright © 2020 SAS Institute Inc. SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

#### *Ethics consideration*

The DRIVE study was approved by the Institutional Review Boards of the Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, and New York University School of Medicine. All participants signed an informed consent.

## RESULTS

### *Population selection*

Of the 1,691 people included in DRIVE cohorts, 215 never came back for any follow up visits, 2 died and 3 began antidepressant treatment before the first follow up. Therefore, 1,471 people were included in our study, 772 from the HIV-negative cohort and 699 from the HIV-positive cohort (Fig. 1). They had a mean number of 3.3 follow-up visits and were observed from 2 to 35 months with a mean of 16 months. 771 PWID were included in the cohort from the first round of RDS and were followed up during 6 visits. 371 people were added in the second round of RDS sampling and were followed up for 4 visits. In the last round of RDS, 329 people were included in the cohort and had 2 follow up visits.

### *Population characteristics*

The main characteristics of the population sample at inclusion are described in Table 1. All participants were heroin users, 93% were male and their mean age was 41 years. Overall, HIV-infected participants were less educated (53% vs 70%), injected heroin for longer (63% used it for more than 10 years versus 37%), and were more often on MMT (35% vs 12%).

On our 6,768 planned follow up visits, 5,201 (76.8 %) were completed. During follow-up, 56 people had died, 1 from suicide, 2 from overdoses and 2 from unknown reasons. Other causes of death had no direct link with depression. 394 (5.8%) visits were attended but had incomplete data on the CES-D8 questionnaire.

Participants who dropped out (N=329, 22%) were younger, richer, less likely to be in a couple relationship, more depressed at inclusion, more likely to use methamphetamine more than once per week and other substances as well. They were less likely to be enrolled in methadone maintenance therapy and less likely to be infected by HIV (see table 2 in supplementary material).

Table 1. Characteristics of the population at inclusion. Results are given in effective (percentage) for qualitative variables or mean (+/- standard deviation) for quantitative ones.

Characteristics n(%)	HIV – (n=772)	HIV + (n=699)	Total (n=1471)
<b>Sociodemographic</b>			
Male	710 (92.0)	659 (94.3)	1,369 (93.1)
Female	61 (7.9)	39 (5.6)	100 (6.8)
Transgender	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Age	40.9 (± 9.4)	40.4 (± 6.5)	40.6 (± 8.1)
At least High school level	541 (70.1)	371 (53.1)	912 (62.0)
In a couple relationship	325 (42.1)	250 (35.8)	575 (39.1)
Income ≥ 6 VND <sup>1</sup>	353 (45.7)	258 (36.9)	611 (41.5)
Stable housing	744 (96.4)	680 (97.3)	1,425 (96.8)
Health insurance card	285 (36.9)	463 (66.2)	748 (50.9)
Sex work	23 (3.0)	9 (1.3)	32 (2.2)
<b>Psychiatric data</b>			
Anxiety	72 (9.3)	50 (7.1)	122 (8.3)
Depression (PHQ-2)	74 (9.6)	58 (8.3)	132 (9.0)
Suicidal ideation in past 2 weeks	102 (13.2)	76 (10.8)	178 (12.1)
<b>Drugs habits</b>			
Alcohol misuse (Audit-C)	315 (40.8)	260 (37.2)	576 (39.1)
Methamphetamine > once a week	166 (21.5)	101 (14.4)	267 (18.1)
Methamphetamine recent use <sup>2</sup>	528 (68.4)	439 (62.8)	967 (65.7)
Polydrug use <sup>3</sup>	121 (15.7)	97 (13.9)	218 (14.8)
<b>Years of heroin injection</b>			
< 5 years	212 (27.4)	43 (6.1)	255 (17.3)
5-10 years	210 (27.2)	158 (22.5)	368 (24.9)
10-15 years	174 (22.5)	180 (25.6)	354 (24.0)
> 15 years	177 (22.9)	321 (45.7)	498 (33.7)
Age of first heroin injection	31.4 (± 8.9)	27.3 (± 7.3)	29.4 (± 8.4)
High frequency heroin use	603 (78.1)	501 (71.7)	1,109 (75.1)
Methadone Maintenance therapy	93 (12.0)	242 (34.6)	335 (22.8)
Cannabis (past 6 month)	103 (13.3)	123 (17.6)	226 (15.4)
Cocaine(past 6 month)	5 (0.6)	9 (1.3)	14 (0.9)
Ketamine (past 6 month)	43 (5.6)	28 (4.0)	71 (4.8)
Ecstasy (past 6 month)	40 (5.2)	30 (4.3)	70 (4.8)
Amphetamine (past 6 month)	124 (16.1)	95 (13.6)	219 (14.9)
<b>Urine tests</b>			
Heroin	768 (99.5)	697 (99.7)	1,465 (99.6)
Methamphetamine	271 (35.1)	213 (30.5)	484 (32.9)
Cannabis	47 (6.1)	205 (29.3)	252 (17.1)
Cocaine	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ketamine	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Methadone	207 (26.8)	448 (64.1)	655 (44.5)
<b>Infection status</b>			
Undetectable HIV RNA <sup>4</sup>	NA	490 (70.1)	NA
HCV positive serology	445 (57.6)	611 (87.0)	1,053 (71.6)

Table 1. Characteristics of the population at baseline

<sup>1</sup> Equivalent to ~260 USD per month; <sup>2</sup> In the month

<sup>3</sup> Cannabis, ketamine or ecstasy <sup>4</sup> Undetectable or viral load lower than 20 copies/mL

### *Prevalence and incidence of Depression (CESD-8)*

The proportion of depressed participants was 11.9% at baseline. The number of PWID depressed at any point was 391 PWID (26.6%). Concerning people free from depression at inclusion, their follow-up visits contributed to a total of 6574 person-years (PY). Among them, 320 (23.8%) developed a depression over the mean 16 months of follow up for an incidence density of 4.9 per 100 PY (95% CI 4.3-5.4).

### *Risk factors for depression*

No permanent residency (OR=5.6, 95% CI [2.2-14.6]), sex (women : OR=4, 95% CI [2.0-7.9]), having been hospitalized and using methamphetamine at least once a week (OR=3.1, 95% CI [1.8-5.2]), not being in couple relationship nor on methadone (OR=2.0, 95% CI [1.1-3.5]), no insurance card (OR=1.7, 95% CI [1.2-2.4]), age (OR=1.3, 95% CI [1.0-1.7], for every ten years) were all significant risk factors of depression. Time since inclusion in the cohort was a protective factor of depression (OR=0.6, 95% CI [0.5-0.8]), for each year in the cohort). Being infected with HCV tended to be associated with depression (Fig. 2).

None of our time-varying variable had significant interactions with time since inclusion.

Variable	OR (95% CI)
<i>Cohort related</i>	
<b>Year In the cohort</b>	0.6 (0.5-0.8)
<i>Sociodemographic</i>	
<b>Female</b>	4.0 (2.0-7.9)
<b>Age (10 years)</b>	1.3 (1.0-1.7)
<b>Not in a couple relationship</b>	2.0 (1.3-3.0)
<b>No permanent residency</b>	5.6 (2.2-14.6)
<b>No Health insurance card</b>	1.7 (1.2-2.4)
<i>Health</i>	
<b>Hospitalization</b>	3.1 (1.8-5.2)
HCV	1.5 (0.9-2.4)
<i>Substance use</i>	
<b>Not on methadone</b>	2.0 (1.1-3.5)
<b>Frequent methamphetamine</b>	3.1 (2.0-4.8)

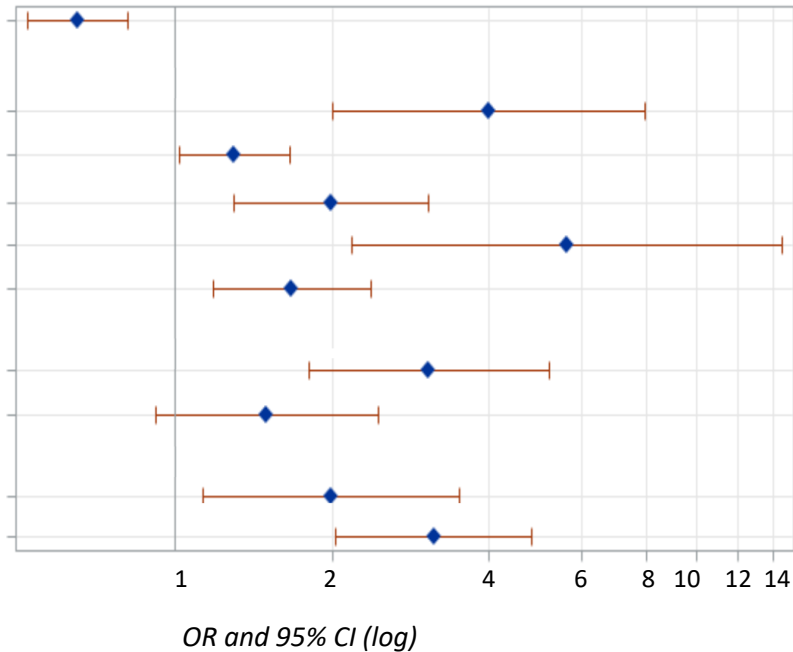


Figure 2. Risk factors of depression using a nonlinear mixed model with cut off CES-D8  $\geq 6$  for people free from depression according to the PHQ-2 at inclusion

## DISCUSSION

### *Identifying high depression risk PWID*

In this cohort of PWID recruited through RDS surveys, almost a quarter developed a depression during a follow-up of 16 months on average, with an incidence density of almost 5 depressive syndromes per 100 PY. This is more than previously found in a Canadian open cohort of PWID (about 3 per 100 PY), although participants were excluded for any mental health disorder at baseline, embracing numerous potential future depressed participants (2). Certain socio-demographic factors had already been identified in Vietnam among PWID on MMT (68). The gender gap in depression has been studied at length to explain why women are more prompt to be considered depressed. Genetics, personality traits, hormonal and societal factors, particular life stressors, risk of abuse and specific questions from the screening tool could all explain the gender difference (69–71,56,72). In our study, the women were less educated although richer than men and more often in couple relationships (data not shown). While sex work was probably much underreported or the questions even not answered, CBO members stated that the vast majority of female PWID were involved in sex work, a known risk factor of depression (73,74). Although reaching sex workers is difficult (fear of stigma, desirability biases, conditions of life, night work, pimp control...), tailored interventions including psychological interventions in a context of psychiatrists shortage, screening for mental health in existing health care services targeting female sex workers, training “gatekeepers” to support women at risk, etc... should be implemented (7,75,76).

Other factors reflecting the social precariousness emerged. “Living on the edge” without stable housing nor health insurance card has already been identified as a risk factor for mental illness (77). Similarly, social support as studied in our study as being in a couple relationship, was a protective factor for depression, probably both by its social (78,79) and emotional (80–82) support impact.

Increasing age was also a risk factor. As depression is often a lifetime battle, with a young age of onset (83) and numerous major episodes across the existence, its prevalence gets higher with ageing in both general population and PWID (83,84). This may be explained by age-related biological changes (endocrine, inflammatory, immune, cardiovascular and neurological) and comorbidities or chronic conditions, all of which are strongly associated with depression (85). As we did not have data about comorbidities, it is possible that age acted like a proxy of chronic

health problems (86). The association found between depression and hospitalization during follow-up, reflecting probably the decompensation of somatic comorbidities, is consistent with this last hypothesis.

Indeed, having been hospitalized during the follow-up increased the risk, and a recent meta-analysis showed a third of depression among hospitalized patients (87,88). Despite the fact that we had no information on the causes of these hospital admissions, it might be related to complications or treatments of infections (HIV, HCV and tuberculosis), which are frequent in our cohort population as well as degraded state of health, commonly associated with depression (89–92).

We found that HCV had a tendency to increase the risk of depression without being statistically significant. A recent meta-analysis found a worrying prevalence and an higher risk of depression among HCV-positive patients than the rest (93). This has been described as linked to poor health-related quality of life and physical, mental and social illness due to the disease (94), the treatments (95), and even the direct HCV neuro-invasion, induction of local and systemic inflammation, neurotransmission, and metabolic derangements (10,96). Still, let us note that new treatments for HCV have recently been developed. (97). Knowing that these cost-effective direct-acting antiviral (98) are shown to have less psychiatric side effects (99), we can see how they will spread everywhere including in LMIC, reducing the mental health burden of HCV.

Globally, we observed time since inclusion as a protective factor. Our patients participated to a research program offering them to be tested, examined and treated. Furthermore, the positive social impact of being enrolled in a cohort and going to regular meetings with CBO trained members for social support, harm reduction and counselling on various topic including social and administrative issues helped patients reduce the risk of depression. If cohort are collection of bodies and communities of persons as recently said (100), then it offers valuable rewarding relationships between members and staff, as well as meaning. It also offers, in a context of layered drug and HIV-related stigma, the possibly to disclose their situation to someone.(101,102).

#### *Taking care of high depression risk PWID*

After having identified PWID in need, the heart of the matter resides in screening depressive syndrome. The DRIVE study team has developed a tool than can be used by CBO in that purpose.



In many countries, where access to psychiatric care is notably limited, alternative and innovative strategies that rely on non-professional or peer workers could be crucial. Harm reduction interventions have already been managed by trained peers (103–105) and using simple screening tools in the community to introduce drug users to their mental health may be the first step.

As part of a community-based innovative and comprehensive approach for PWID, a simplified psychiatric screening tool adapted to non-professional/CBO members has been developed within the DRIVE project (33). It is a 9-item questionnaire validated among PWID with acceptable psychometric characteristics and a good acceptability (PWID and CBO members). It allows a discussion of mental health, depression, psychiatric consequences of regular drug-use and their treatment with trained CBO members, particularly for PWID with multiple risk factors. Above a cut-off score, a consultation with a psychiatric is proposed on community site to precise a diagnosis and propose a treatment when necessary.

Bringing them into care through community-based approach remains to be evaluated though.

Psychiatric complications, and particularly depression but also psychotic manifestation, are very common among frequent methamphetamine users, need special attention and tailored harm reduction interventions (30,106,107,31). Adapted information on drug use and the benefits of quitting should be provided by peers or social workers, and the user should be given the means to change his or her behavior, limiting the risk of depression (108).

Enrollment in MMT should not be delayed, with the easiest possible access to methadone for being on MMT was a protective factor in our analysis, as in several studies with different methodologies (109–112,26,68). Despite a therapeutic goal of heroin quasi-abstinence associated with MMT, most PWID treated with methadone in our study still reported heroin use. However, the methadone-induced biological stabilization protected the patients from craving phases and allowed them personal and social stabilization (113,114). Regular opioid use could even have a protective effect on psychiatric comorbidities (110,115,116). Indeed, this enable a decline of risk practices and the patient to be in touch with care professionals (117–119). Referral to mental health practitioners should be organized for the most severe cases, particularly those exhibiting chronic psychotic symptoms and behavioral disturbances.

It has become necessary to promote the development of psychiatric interventions in environments dedicated to drug users (methadone or HIV clinics) (108). In this aim, basic training on the association between mental health and addiction is required for all stakeholders, which implies acceptance of delocalized psychiatric interventions in specialized settings, or CBO offices (120). Working on the stigma associated with drug use and mental health disorders is urgent, and recognizing mutual competencies and roles of peers and healthcare workers is crucial (121).

The consequences of depression on health, quality of life (122) and social outcomes (123,124) highlight the importance to develop innovative interventions in order to identify and take care of the most vulnerable people in this particularly exposed PWID population of LMIC. Spotting them will allow a rapid intervention and reduction of depressive symptoms. This should be part of a global care with essential psychosocial interventions, and when required, specialized antidepressant treatment.

#### *Study limitations*

First, we had to restrict our data to people with at least one follow up visit, some were lost to follow up and we only kept visits with completed outcome. This could induce some selection biases, for it is plausible that high depression risk-people were the least able to come to visits, meaning the more severe cases of depression were not as represented as others. We observed this phenomenon when we compared people with missed or excluded visits, with the rest: they presented more risk factors of depression.

Secondly, sampling biases could occur because of our recruitment method included a large majority of male PWID, although similar gender rates of drug users has been found in different studies focusing on these issues in Vietnam, with various papers describing a range of 92 to 99% (125–127). This may indicate that our findings are representative of Vietnam and South Asia, but might not be extrapolated to population of PWID with lower proportion of males (about 75% around the world) (128). Similarly, our cohort over-represented the HIV-positive participants (about a half) whereas the estimated prevalence of HIV among PWID is 30% in Hai Phong (35) and varies between 10 and 43% in the country (129). In our study, HIV status had no association with depression. This may seem surprising as the link between depression and the HIV status has been shown (130) and explained by social isolation or loneliness (131,132), stigmatization around the disease (133–135), anxiety and stress effect on health (136), and poorer cognitive functions due to the

virus or the treatment (137–139). In our cohort however, we can suppose that HIV-positive participants are less depressed thanks to great support and free access to care offered by the DRIVE project.

Thirdly, avoided sensitive questions and missing data could be explained by desirability biases. For instance, questions about heroin experience and sex work were often not answered. Recall bias could also have arisen since questions were relative to past behaviors.

Fourthly, we did not study clinical depression but depressive syndrome via a short questionnaire with a .93 correlation to the full scale (44). In another part of the DRIVE project (not shown here), our outcome had a good agreement to the psychiatrist's evaluation, meaning our outcome was a nonetheless a good proxy of depression.

Furthermore, we used at baseline the PHQ-2 questionnaire with a sensitivity of .72 (39). This means a number of truly depressed PWID were screened negative for depression and then diagnosed as having an incidental depressive syndrome with the CES-D8 questionnaire later asked.

## **CONCLUSION**

Depression causes human distress and important costs to society. In this large longitudinal study focusing on people who inject drugs, we found a concerning high incidence of depression.

Addictive profile of participants as well as sociodemographic determinants, notably precarious markers, and medical status, were positively associated with depression. This drives, in a context of limited psychiatric resources, the development of innovating interventions based on non-professionals and peers to attain hard to reach vulnerable population.

## REFERENCES

1. Tsai AC, Alegría M, Strathdee SA. Addressing the context and consequences of substance use, misuse, and dependence: A global imperative. *PLOS Med.* 26 nov 2019;16(11):e1003000.
2. Reddon H, Pettes T, Wood E, Nosova E, Milloy M-J, Kerr T, et al. Incidence and predictors of mental health disorder diagnoses among people who inject drugs in a Canadian setting. *Drug Alcohol Rev.* avr 2018;37(Suppl 1):S285-93.
3. Michalopoulos LM, Jiwatram-Negrón T, Choo MKK, Kamarulzaman A, El-Bassel N. The association between psychosocial and structural-level stressors and HIV injection drug risk behavior among Malaysian fishermen: A cross-sectional study. *BMC Public Health [Internet]*. 2 juin 2016 [cité 21 sept 2020];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890521/>
4. Li J, Gu J, Lau JTF, Chen H, Mo PKH, Tang M. Prevalence of depressive symptoms and associated factors among people who inject drugs in China. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2015;151:228-35.
5. Roy A. Risk Factors for Attempting Suicide in Heroin Addicts. *Suicide Life Threat Behav.* août 2010;40(4):416-20.
6. Pham Minh K, Vallo R, Duong Thi H, Khuat Thi Hai O, Jarlais DCD, Peries M, et al. Psychiatric Comorbidities among People Who Inject Drugs in Hai Phong, Vietnam: The Need for Screening and Innovative Interventions. *BioMed Res Int.* 4 oct 2018;2018:1-13.
7. Gu J, Lau JTF, Li M, Li H, Gao Q, Feng X, et al. Socio-ecological factors associated with depression, suicidal ideation and suicidal attempt among female injection drug users who are sex workers in China. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2014;144:102.
8. Iskandar S, Kamal R, De Jong CA. Psychiatric comorbidity in injecting drug users in Asia and Africa: *Curr Opin Psychiatry.* mai 2012;25(3):213-8.
9. Rabkin JG, Johnson J, Lin S-H, Lipsitz JD, Remien RH, Williams JBW, et al. Psychopathology in male and female HIV-positive and negative injecting drug users: longitudinal course over 3 years. *AIDS.* mars 1997;11(4):507.
10. Adinolfi LE, Nevola R, Rinaldi L, Romano C, Giordano M. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. *Clin Liver Dis.* 1 août 2017;21(3):517-34.
11. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Pala AN, Batista Silva LR, et al. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 août 2017;21(8):852-61.
12. Hutton HE, Lyketsos CG, Zenilman JM, Thompson RE, Erbeling EJ. Depression and HIV Risk Behaviors Among Patients in a Sexually Transmitted Disease Clinic. *Am J Psychiatry.* mai 2004;161(5):912-4.
13. Rivera Y, Santiago F. Impact of Depression and Inflammation on the Progression of HIV Disease. *J Clin Cell Immunol.* 1 juin 2016;7.
14. Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive Symptoms and AIDS-Related Mortality Among a Multisite Cohort of HIV-Positive Women. *Am J Public Health.* juill 2004;94(7):1133-40.
15. Jarlais DCD, Thi HD, Hai OKT, Minh KP, Thi GH, Tuyet TNT, et al. Prospects for ending the HIV epidemic among persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam. *Int J Drug Policy.* juin 2016;32:50-6.
16. Mascayano F, Armijo JE, Yang LH. Addressing Stigma Relating to Mental Illness in Low- and Middle-Income Countries. *Front Psychiatry [Internet]*. 11 mars 2015 [cité 21 sept 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355984/>
17. Ta T, Böge K, Cao D, Schomerus G, Nguyen T, Dettling M, et al. Public attitudes towards psychiatrists in the metropolitan area of Hanoi, Vietnam. *Asian J Psychiatry.* 1 nov 2017;32.
18. Coldefy M. Les disparités territoriales d'offre et d'organisation des soins en psychiatrie en France: d'une vision segmentée à une approche systémique. 2014.
19. Vuong DA, Van Ginneken E, Morris J, Ha ST, Busse R. Mental health in Vietnam: Burden of disease and availability of services. *Asian J Psychiatry.* mars 2011;4(1):65-70.

20. Michel L, Des Jarlais DC, Thi HD, Hai OKT, Minh KP, Peries M, et al. Intravenous heroin use in Haiphong, Vietnam: Need for comprehensive care including methamphetamine use-related interventions. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2017;179:198-204.
21. Griffiths P, Gossop M, Powis B, Strang J. Reaching hidden populations of drug users by privileged access interviewers: methodological and practical issues. *Addict Abingdon Engl.* déc 1993;88(12):1617-26.
22. Pettes T, Kerr T, Voon P, Nguyen P, Wood E, Hayashi K. Depression and sexual risk behaviours among people who inject drugs: a gender-based analysis. *Sex Health.* 2015;12(3):224.
23. Sordo L, Chahua M, Bravo MJ, Barrio G, Brugal MT, Domingo-Salvany A, et al. Depression among regular heroin users: The influence of gender. *Addict Behav.* janv 2012;37(1):148-52.
24. Anagnostopoulos A, Ledergerber B, Jaccard R, Shaw SA, Stoeckle M, Bernasconi E, et al. Frequency of and Risk Factors for Depression among Participants in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *PLOS ONE.* 22 oct 2015;10(10):e0140943.
25. Levintow SN, Pence BW, Ha TV, Minh NL, Sripaipan T, Latkin CA, et al. Prevalence and predictors of depressive symptoms among HIV-positive men who inject drugs in Vietnam. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191548.
26. Yin W, Pang L, Cao X, McGoogan JM, Liu M, Zhang C, et al. Factors associated with depression and anxiety among patients attending community-based methadone maintenance treatment in China. *Addiction.* 2015;110(S1):51-60.
27. Li L, Tuan NA, Liang L-J, Lin C, Farmer SC, Flore M. Mental Health and Family Relations: Correlated Reports from People Who Inject Drugs and their Family Members in Vietnam. *Int J Drug Policy* [Internet]. nov 2013 [cité 27 janv 2020];24(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872211/>
28. Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* mai 2008;27(3):253-62.
29. Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, et al. Psychiatric Symptoms in Methamphetamine Users. *Am J Addict.* 2004;13(2):181-90.
30. Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Mooney LJ, Rawson R. Depression Among Methamphetamine Users. *J Nerv Ment Dis.* avr 2009;197(4):225-31.
31. He Y, Zhai J, Liu Y. Association of methamphetamine use with depressive symptoms and gender differences in this association: a meta-analysis. *J Subst Use.* 3 juill 2020;25(4):440-8.
32. Shaw SA, El-Bassel N, Gilbert L, Terlikbayeva A, Hunt T, Primbetova S, et al. Depression among people who inject drugs and their intimate partners in Kazakhstan. *Community Ment Health J.* nov 2016;52(8):1047-56.
33. New York University, Hai Phong Medical University, Université de Montpellier, Centre for supporting Community Development Initiatives. DRIVE- ClinicalTrials.gov [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526939>
34. Jarlais DD, Huong DT, Pham MK, Oanh KTH, Thanh NTT, Arasteh K, et al. Integrated respondent driven sampling and peer support for persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam: A case study with implications for interventions. *AIDS Care.* oct 2016;28(10):1312.
35. Des Jarlais D, Khue PM, Feelemyer J, Arasteh K, Thi Huong D, Thi Hai Oanh K, et al. Using dual capture/recapture studies to estimate the population size of persons who inject drugs (PWID) in the city of Hai Phong, Vietnam. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2018;185:106-11.
36. Des Jarlais DC, Duong Thi H, Khuat Thi Hai O, Feelemyer JP, Arasteh K, Pham Minh K, et al. Ending an HIV epidemic among persons who inject drugs (PWID) in a middle-income country: extremely low HIV incidence among PWID in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Lond Engl.* 8 oct 2020;
37. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An Ultra-Brief Screening Scale for Anxiety and Depression: The PHQ-4. *Psychosomatics.* 1 nov 2009;50(6):613-21.
38. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a Two-Item Depression Screener. *Med Care.* nov 2003;41(11):1284-92.
39. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, et al. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 9 juin 2020;323(22):2290-300.

40. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Senterfitt W, Dew MA, Wesch J, et al. Depressive Symptoms as Predictors of Medical Outcomes in HIV Infection. *JAMA*. 1 déc 1993;270(21):2563-7.
41. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Dew MA, Wesch JE, Bing EG, et al. Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Psychiatry*. nov 1996;153(11):1430-7.
42. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol*. 1 mai 1998;93(5):785-9.
43. Thai TT, Jones MK, Harris LM, Heard RC. Screening value of the Center for epidemiologic studies - depression scale among people living with HIV/AIDS in Ho Chi Minh City, Vietnam: a validation study. *BMC Psychiatry*. 13 mai 2016;16:145.
44. Melchior LA, Huba GJ, Brown VB, Reback CJ. A Short Depression Index for Women. *Educ Psychol Meas*. 1 déc 1993;53(4):1117-25.
45. Santor DA, Coyne JC. Shortening the CES-D to Improve Its Ability to Detect Cases of Depression. :11.
46. Zauszniewski JA, Graham GC. Comparison of Short Scales to Measure Depressive Symptoms in Elders With Diabetes. *West J Nurs Res*. mars 2009;31(2):219-34.
47. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. *Ann Intern Med*. 6 mars 2007;146(5):317.
48. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
49. Flaherty JA, Gaviria FM, Pathak D, Mitchell T, Wintrob R, Richman JA, et al. Developing instruments for cross-cultural psychiatric research. *J Nerv Ment Dis*. mai 1988;176(5):257-63.
50. Ghimire DJ, Chardoul S, Kessler RC, Axinn WG, Adhikari BP. Modifying and validating the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) for use in Nepal. *Int J Methods Psychiatr Res*. mars 2013;22(1):71-81.
51. Brislin RW. The wording and translation of research instruments. In: *Field methods in cross-cultural research*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1986. p. 137-64. (Cross-cultural research and methodology series, Vol. 8.).
52. Duong HT, Jarlais DD, Khuat OHT, Arasteh K, Feelemyer J, Khue PM, et al. Risk behaviors for HIV and HCV infection among people who inject drugs in Hai Phong, Viet Nam, 2014. *AIDS Behav*. juill 2018;22(7):2161-71.
53. Artenie AA, Bruneau J, Zang G, Lespérance F, Renaud J, Tremblay J, et al. Associations of substance use patterns with attempted suicide among persons who inject drugs: Can distinct use patterns play a role? *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2015;147:208-14.
54. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. oct 2006;101(10):1473-8.
55. Dawson DA, Smith SM, Saha TD, Rubinsky AD, Grant BF. Comparative performance of the AUDIT-C in screening for DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. déc 2012;126(3):384-8.
56. Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJN, Welch PG, Abrams MP, Robinson T, et al. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: A Review with a Theoretical and Empirical Examination of Item Content and Factor Structure. *PLoS ONE* [Internet]. 1 mars 2013 [cité 8 oct 2020];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585724/>
57. Siris SG, Addington D, Azorin J-M, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 1 mars 2001;47(2):185-97.
58. Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Smeraldi E. Depressive syndrome in major psychoses: a study on 1351 subjects. *Psychiatry Res*. 30 juin 2004;127(1):85-99.
59. Aspiazu S, Mosquera F, Ibañez B, Vega P, Barbeito S, López P, et al. Manic and depressive symptoms and insight in first episode psychosis. *Psychiatry Res*. 15 août 2010;178(3):480-6.

60. Wigman JTW, van Nierop M, Vollebergh WAM, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen H-U, et al. Evidence That Psychotic Symptoms Are Prevalent in Disorders of Anxiety and Depression, Impacting on Illness Onset, Risk, and Severity—Implications for Diagnosis and Ultra-High Risk Research. *Schizophr Bull.* mars 2012;38(2):247-57.
61. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol.* 30 oct 2008;8:70.
62. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika.* 1 déc 1976;63(3):581-92.
63. Liu Y, De A. Multiple Imputation by Fully Conditional Specification for Dealing with Missing Data in a Large Epidemiologic Study. *Int J Stat Med Res.* 2015;4(3):287-95.
64. Pedersen AB, Mikkelsen EM, Cronin-Fenton D, Kristensen NR, Pham TM, Pedersen L, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clin Epidemiol.* 2017;9:157.
65. Allison P. Multiple Imputation for Missing Data: A Cautionary Tale. *Sociol Methods Res.* 30 oct 1999;28.
66. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ [Internet].* 29 juin 2009 [cité 12 mars 2020];338. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b2393>
67. Littell RC, Pendergast J, Natarajan R. Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. 2000;27.
68. Le TA, Le MQT, Dang AD, Dang AK, Nguyen CT, Pham HQ, et al. Multi-level predictors of psychological problems among methadone maintenance treatment patients in difference types of settings in Vietnam. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 18 sept 2019;14(1):39.
69. Goodwin RD, Gotlib IH. Gender differences in depression: the role of personality factors. *Psychiatry Res.* avr 2004;126(2):135-42.
70. Eugenia Alvarado B, Victoria Zunzunegui M, Béland F, Sicotte M, Tellechea L. Social and Gender Inequalities in Depressive Symptoms Among Urban Older Adults of Latin America and the Caribbean. *J Gerontol Ser B.* 1 juill 2007;62(4):S226-36.
71. Keita GP. Psychosocial and Cultural Contributions to Depression in Women: Considerations for Women Midlife and Beyond. *J Manag Care Pharm.* nov 2007;13(9 Supp A):12-5.
72. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2015;40(4):219-21.
73. Rael CT, Davis A. Depression and key associated factors in female sex workers and women living with HIV/AIDS in the Dominican Republic. *Int J STD AIDS.* 1 avr 2017;28(5):433-40.
74. Burnette ML, Lucas E, Ilgen M, Frayne SM, Mayo J, Weitlauf JC. Prevalence and Health Correlates of Prostitution Among Patients Entering Treatment for Substance Use Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mars 2008;65(3):337-44.
75. Coetzee J, Buckley J, Otjombe K, Milovanovic M, Gray GE, Jewkes R. Depression and Post Traumatic Stress amongst female sex workers in Soweto, South Africa: A cross sectional, respondent driven sample. *PLoS ONE [Internet].* 5 juill 2018 [cité 11 sept 2020];13(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033380/>
76. Beattie TS, Smilenova B, Krishnaratne S, Mazzuca A. Mental health problems among female sex workers in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 15 sept 2020;17(9):e1003297.
77. McKee M, Reeves A, Clair A, Stuckler D. Living on the edge: precariousness and why it matters for health. *Arch Public Health [Internet].* 3 mars 2017 [cité 11 sept 2020];75. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335798/>
78. Wang X, Cai L, Qian J, Peng J. Social support moderates stress effects on depression. *Int J Ment Health Syst [Internet].* 13 nov 2014 [cité 14 sept 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4242489/>
79. Gariépy G, Honkaniemi H, Quesnel-Vallée A. Social support and protection from depression: systematic review of current findings in Western countries. *Br J Psychiatry.* oct 2016;209(4):284-93.



80. Gordillo V, Fekete EM, Platteau T, Antoni MH, Schneiderman N, Nöstlinger C, et al. Emotional support and gender in people living with HIV: effects on psychological well-being. *J Behav Med.* 19 juin 2009;32(6):523.
81. Shensa A, Sidani JE, Escobar-Viera CG, Switzer GE, Primack BA, Choukas-Bradley S. Emotional support from social media and face-to-face relationships: Associations with depression risk among young adults. *J Affect Disord.* 1 janv 2020;260:38-44.
82. Pilkington PD, Milne LC, Cairns KE, Lewis J, Whelan TA. Modifiable partner factors associated with perinatal depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 juin 2015;178:165-80.
83. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age Differences in Major depression: Results from the National Comorbidity Surveys Replication (NCS-R). *Psychol Med.* févr 2010;40(2):225.
84. Li Y, Hershov R, Irwanto null, Praptoraharjo I, Setiawan M, Levy J. Factors Associated with Symptoms of Depression among Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Treatment in Indonesia. *J AIDS Clin Res.* 1 mai 2014;5(5):303.
85. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in Older Adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009;5:363-89.
86. Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ. Prevalence and Correlates of Depression in an Aging Cohort: The Alameda County Study. *J Gerontol Ser B.* 1 sept 1997;52B(5):S252-8.
87. Prina AM, Deeg D, Brayne C, Beekman A, Huisman M. The Association between Depressive Symptoms and Non-Psychiatric Hospitalisation in Older Adults. *PLOS ONE.* 4 avr 2012;7(4):e34821.
88. IsHak WW, Collison K, Danovitch I, Shek L, Kharazi P, Kim T, et al. Screening for depression in hospitalized medical patients. *J Hosp Med.* 2017;12(2):118-25.
89. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int J Neuropsychopharmacol.* déc 2002;5(4):333-43.
90. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure: A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and Associations With Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 17 oct 2006;48(8):1527-37.
91. Katon WJ. The Comorbidity of Diabetes Mellitus and Depression. *Am J Med.* nov 2008;121(11 Suppl 2):S8-15.
92. Kang H-J, Kim S-Y, Bae K-Y, Kim S-W, Shin I-S, Yoon J-S, et al. Comorbidity of Depression with Physical Disorders: Research and Clinical Implications. *Chonnam Med J.* avr 2015;51(1):8-18.
93. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology.* 1 juin 2016;150(7):1599-608.
94. Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and Psychosocial Issues of Patients With Hepatitis C Infection: A Selective Literature Review [Internet]. Vol. 13, *Hepatitis Monthly.* Kowsar; 2013 [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://sites.kowsarpub.com/hepatmon/articles/15234.html>
95. Davoodi L, Masoum B, Moosazadeh M, Jafarpour H, Haghshenas MR, Mousavi T. Psychiatric side effects of pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy in Iranian patients with chronic hepatitis C: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 1 août 2018;16(2):971-8.
96. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – A review. *J Adv Res.* 1 mars 2017;8(2):139-48.
97. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Ther Adv Gastroenterol.* mai 2010;3(3):191-202.
98. Due OT, Thakkinstian A, Thavorncharoensap M, Sobhonslidsuk A, Wu O, Phuong NK, et al. Cost-Utility Analysis of Direct-Acting Antivirals for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 6 in Vietnam. *Value Health.* 1 sept 2020;23(9):1180-90.
99. Sundberg I, Lannergård A, Ramklint M, Cunningham JL. Direct-acting antiviral treatment in real world patients with hepatitis C not associated with psychiatric side effects: a prospective observational study. *BMC Psychiatry [Internet].* 29 mai 2018 [cité 19 nov 2020];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975521/>

100. Henderson GE, Rennie S, Corneli A, Peay HL. Cohorts as collections of bodies and communities of persons: insights from the SEARCH010/RV254 research cohort. *Int Health*. 9 nov 2020;12(6):584-90.
101. Rudolph AE, Davis WW, Quan VM, Ha TV, Minh NL, Gregowski A, et al. Perceptions of community- and family-level injection drug user (IDU)- and HIV-related stigma, disclosure decisions and experiences with layered stigma among HIV-positive IDUs in Vietnam. *AIDS Care*. 2012;24(2):239-44.
102. Tomori C, Go VF, Tuan LN, Huong NM, Binh NT, Zelaya CE, et al. « In their perception we are addicts »: social vulnerabilities and sources of support for men released from drug treatment centers in Vietnam. *Int J Drug Policy*. sept 2014;25(5):897-904.
103. Greer AM, Luchenski SA, Amlani AA, Lacroix K, Burmeister C, Buxton JA. Peer engagement in harm reduction strategies and services: a critical case study and evaluation framework from British Columbia, Canada. *BMC Public Health* [Internet]. 27 mai 2016 [cité 14 sept 2020];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882818/>
104. Ashford RD, Curtis B, Brown AM. Peer-delivered harm reduction and recovery support services: initial evaluation from a hybrid recovery community drop-in center and syringe exchange program. *Harm Reduct J*. 22 oct 2018;15(1):52.
105. Parkes T, Matheson C, Carver H, Budd J, Liddell D, Wallace J, et al. Supporting Harm Reduction through Peer Support (SHARPS): testing the feasibility and acceptability of a peer-delivered, relational intervention for people with problem substance use who are homeless, to improve health outcomes, quality of life and social functioning and reduce harms: study protocol. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 29 avr 2019 [cité 14 sept 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489271/>
106. McKetin R, Lubman DI, Lee NM, Ross JE, Slade TN. Major depression among methamphetamine users entering drug treatment programs. *Med J Aust*. 1 août 2011;195(3):S51.
107. Lecomte T, Dumais A, Dugré JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2018;268:189-92.
108. Pinkham S, Stone K. A global review of the harm reduction response to amphetamines: a 2015 update. [Internet]. London: Harm Reduction International; 2015 oct [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ihra.net/contents/1647>
109. Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur Psychiatry*. déc 2004;19(8):510-3.
110. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, et al. One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend*. 28 juin 2006;83(2):174-80.
111. Xiao L, Wu Z, Luo W, Wei X. Quality of life of outpatients in methadone maintenance treatment clinics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. févr 2010;53 Suppl 1:S116-120.
112. Maremmani AGI, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F, et al. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry*. 15 mai 2011;10:17.
113. Wang Y, Wang H, Li W, Zhu J, Gold MS, Zhang D, et al. Reduced responses to heroin-cue-induced craving in the dorsal striatum: Effects of long-term methadone maintenance treatment. *Neurosci Lett*. 3 oct 2014;581:120-4.
114. Sun H-M, Li X-Y, Chow EPF, Li T, Xian Y, Lu Y-H, et al. Methadone maintenance treatment programme reduces criminal activity and improves social well-being of drug users in China: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 janv 2015;5(1):e005997.
115. Pi T. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *J Addict Dis*. 1 janv 2008;27(3):49-65.
116. Le SM, Trouiller P, Duong Thi H, Khuat Thi Hai O, Pham Minh K, Vallo R, et al. Daily heroin injection and psychiatric disorders: A cross-sectional survey among People Who Inject Drugs (PWID) in Haiphong, Vietnam. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2020;216:108334.
117. Woody G, Bruce D, Korthuis PT, Chhatre S, Hillhouse M, Jacobs P, et al. HIV Risk Reduction With Buprenorphine-Naloxone or Methadone: Findings From A Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2014;66(3):288-93.

118. Keen J, Rowse G, Mathers N, Campbell M, Seivewright N. Can methadone maintenance for heroin-dependent patients retained in general practice reduce criminal conviction rates and time spent in prison? *Br J Gen Pract.* 1 janv 2000;50(450):48-9.
119. O'Toole J, Hambly R, Cox A-M, O'Shea B, Darker C. Methadone-maintained patients in primary care have higher rates of chronic disease and multimorbidity, and use health services more intensively than matched controls. *Eur J Gen Pract.* déc 2014;20(4):275-80.
120. Castillo EG, Ijadi-Maghsoodi R, Shadravan S, Moore E, Mensah MO, Docherty M, et al. Community Interventions to Promote Mental Health and Social Equity. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2019 [cité 14 sept 2020];21(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440941/>
121. Livingston JD, Milne T, Fang ML, Amari E. The effectiveness of interventions for reducing stigma related to substance use disorders: a systematic review. *Addict Abingdon Engl.* janv 2012;107(1):39-50.
122. Berlim MT, Fleck MPA. Quality of Life and Major Depression. In: Ritsner MS, Awad AG, éditeurs. *Quality of Life Impairment in Schizophrenia, Mood and Anxiety Disorders: New Perspectives on Research and Treatment* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [cité 2 nov 2020]. p. 241-52. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5779-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5779-3_12)
123. Steger MF, Kashdan TB. Depression and Everyday Social Activity, Belonging, and Well-Being. *J Couns Psychol.* avr 2009;56(2):289-300.
124. Dew MA, Bromet EJ. Effects of Depression on Social Support in a Community Sample of Women. In: Eckenrode J, éditeur. *The Social Context of Coping* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991 [cité 14 sept 2020]. p. 189-211. (The Springer Series on Stress and Coping). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3740-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3740-7_9)
125. Abdul-Quader AS, Quan VM, O'reilly K. A tale of two cities: HIV risk behaviours among injecting drug users in Hanoi and Ho Chi Minh City, Vietnam. *Drug Alcohol Rev.* 1999;18(4):401-7.
126. Nguyen VT, Scannapieco M. Drug abuse in Vietnam: a critical review of the literature and implications for future research. *Addict Abingdon Engl.* avr 2008;103(4):535-43.
127. Quan VM, Go VF, Van Nam L, Bergenstrom A, Thuoc NP, Zenilman J, et al. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: A case-control study. *AIDS Care.* janv 2009;21(1):7-16.
128. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health.* 1 déc 2017;5(12):e1192-207.
129. Thanh D. HIV/STI Integrated Biological and Behavioral Surveillance (IBBS) in Vietnam - Results from Round III and Trends Across Three Rounds (2005 - 2009 - 2013) of Surveys. 2014.
130. Nyirenda M, Chatterji S, Rochat T, Mutevedzi P, Newell M-L. Prevalence and correlates of depression among HIV-infected and -affected older people in rural South Africa. *J Affect Disord.* 1 oct 2013;151(1):31-8.
131. Moneyham L, Murdaugh C, Phillips K, Jackson K, Tavakoli A, Boyd M, et al. Patterns of Risk of Depressive Symptoms Among HIV-Positive Women in the Southeastern United States. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 1 janv 2005;25-38.
132. McDowell TL, Serovich JM. The effect of perceived and actual social support on the mental health of HIV-positive persons. *AIDS Care.* nov 2007;19(10):1223-9.
133. Vanable PA, Carey MP, Blair DC, Littlewood RA. Impact of HIV-related stigma on health behaviors and psychological adjustment among HIV-positive men and women. *AIDS Behav.* sept 2006;10(5):473-82.
134. Galvan FH, Davis EM, Banks D, Bing EG. HIV stigma and social support among African Americans. *AIDS Patient Care STDs.* mai 2008;22(5):423-36.
135. Grov C, Golub SA, Parsons JT, Brennan M, Karpiak SE. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care.* 2010;22(5):630-9.
136. Nath S, Pearson RM, Moran P, Pawlby S, Molyneaux E, Challacombe FL, et al. The association between prenatal maternal anxiety disorders and postpartum perceived and observed mother-infant relationship quality. *J Anxiety Disord.* déc 2019;68:102148.

137. Hult B, Chana G, Masliah E, Everall I. Neurobiology of HIV. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* févr 2008;20(1):3-13.
138. Vance DE, Fazeli PL, Moneyham L, Keltner NL, Raper JL. Assessing and Treating Forgetfulness and Cognitive Problems in Adults with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC.* 2013;24(1 Suppl):S40-60.
139. Clifford DB. HIV Associated Neurocognitive Disorder. *Curr Opin Infect Dis.* févr 2017;30(1):117-22.

### III. DISCUSSION ADDITIONNELLE

#### Aspects méthodologiques

Dans cette étude longitudinale avec différentes observations dans le temps, nous devons prendre en compte la variation dans le temps de certains facteurs de confusion. Dans notre analyse principale, nous avons ajusté ces potentiels facteurs de confusion à chaque observation, même si cela peut créer un biais de rétroaction entre le traitement et le facteur de confusion (64) (voir la figure 5 en annexe). Par exemple, il est possible que prendre certaines substances aggrave les symptômes dépressifs et que cette dépression puisse aboutir à une plus grande consommation de ces substances, créant une boucle de rétroaction positive au cours du temps. Pour pallier à cette éventualité, nous avons exploré dans un modèle plus simple les potentiels facteurs de risques dans leur état initial sur la dépression variant au cours du temps, éliminant ce biais potentiel. Comparativement à l'analyse principale, l'importance d'être en traitement de substitution à la méthadone et l'effet de la consommation fréquente de méthamphétamine n'étaient plus retrouvées. Peut-être que ces variables ont besoin de temps pour avoir un effet sur la dépression, ou peut-être que l'effet observé est dû au biais susmentionné. Nous pouvons avoir confiance dans les autres facteurs de risques retrouvés dans les deux modèles.

Nous sommes conscients que des méthodes particulières pour ajuster sur des facteurs de confusion variant au cours du temps (les méthodes G) ont été développées par Robins depuis plusieurs décennies (65–67), mais nous n'avons pas pu les mettre en place par limite de temps.

Nous n'avons pas pu non plus, comme dans toute étude observationnelle, prouver que les facteurs de risques identifiés soient des facteurs causaux de la dépression. Pour s'intéresser à cette question, nous avons réalisé un graphe dirigé acyclique (DAG) pour éliminer le plus de biais possibles dans les relations entre les variables et guider notre choix des facteurs de confusion à intégrer dans les modèles (voir la figure 4 en annexe).

La causalité des relations observées a été discutée. Par exemple, l'effet protecteur de la méthadone est constant au cours du temps et a été étudié dans différents contextes. De plus, quelques études précliniques ont montré une plausibilité biologique des métabolites aux effets antidépresseurs de cette molécule (68). Un autre exemple est celui de la méthamphétamine possédant un effet important et constant au cours du temps sur la dépression, cohérent avec la relation temporelle telle que spécifiée dans notre modèle, et avec un effet dose. Ces différents éléments abondent dans le sens d'une relation causale de ces facteurs de risques. Cependant, d'autres facteurs non mesurés pourraient intervenir, et le lien entre la méthamphétamine et la

dépression pourrait être bidirectionnel, avec l'usage lourd de méthamphétamine influençant les troubles de l'humeur, et les personnes avec des symptômes dépressifs s'auto-médicamentant avec ces substances pour en diminuer les symptômes, comme cela a été précédemment décrit (69).

### **Interprétation des résultats**

Dans notre population d'UDIV, nous avons retrouvé une prévalence de syndromes dépressifs qui variait de 7 à 12% selon la visite. C'est beaucoup plus que dans la population générale vietnamienne, chez laquelle la prévalence estimée varie de 3 à 7% (57, 64). Notre résultat est tout de même inférieur à la prévalence de la dépression chez les vietnamiens vivants avec le VIH et ayant consommé une substance illicite dans les 6 derniers mois qui atteignait 22.4% en 2008 (71). Cette différence peut s'expliquer par le taux de personnes vivant avec le VIH dans notre étude et par l'examen des symptômes dépressifs grâce au CES-D8 s'intéressant aux symptômes de la semaine passée lorsque cette étude concernait le mois précédent. Les UDIV vietnamiens sont également moins déprimés que ceux ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, autre population à risque, chez qui la dépression touche la majorité des sujets (72).

La prévalence de dépression chez les UDIV vietnamiens de Hai Phong est plus faible que celle retrouvées précédemment chez des UDIV chinois (73,74), italiens (75), néerlandais (76) et américains (77). Cette différence peut s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, les personnes incluses dans notre étude étaient suivies, traitées et avaient des contacts réguliers avec des membres d'organisations communautaires impliqués dans l'étude (pour recevoir des conseils sur la dépendance, les démarches pour accéder à l'assurance maladie, trouver une résidence, et pouvaient être sujets de programmes de réduction des risques. Il existe de plus une hétérogénéité très importante concernant les méthodes de mesures de la dépression des différentes études (78).

En outre, concernant l'incidence de la dépression, celle de notre population est plus forte que dans certaines cohortes de personnes vivantes avec le VIH (41). Nous n'avons pas trouvé d'articles rapportant une incidence de ce trouble chez des UDIV.

Nous avons trouvé que les femmes étaient plus à risque d'être déclarées dépressives que les hommes. Cette différence au regard de la dépression est bien connue en population générale (79,80), mais également présente chez les UDIV avec les formes les plus graves de dépression se retrouvant chez les femmes, et pouvant être liées à plusieurs facteurs non mesurés ici, comme l'implication dans le commerce du sexe et des rapports non protégés (81).

L'âge était un facteur de risque dans notre étude, ce qui a été montré dans certains travaux (82) mais pas dans d'autres (83). Parfois, la relation inverse est même retrouvée, avec le jeune âge associé à la dépression chez les UDIV vietnamiens (78) et les kazakhs masculins (84), ainsi que chez les personnes vivant avec le VIH suisses (41) et indonésiens (43). Comme proposé dans l'article, l'effet observé de l'âge chez les UDIV de Hai Phong pourrait être le reflet des comorbidités croissantes avec le vieillissement.

Les hospitalisations sont d'ailleurs également à risque de dépression pour les UDIV. Chez les UDIV américains, les hospitalisations sont fréquentes avec comme cause principale les infections de la peau et des tissus mous (85). Nous n'avions pas pu recueillir les raisons d'hospitalisation dans notre étude.

Les facteurs de risque relatifs à une précarité sociale confirment de précédents résultats sur le rôle positif du support social sur le risque de dépression notamment, tant au niveau du couple que de la famille. Ainsi, être marié ou en concubinage (78,83), résider avec un membre de la famille (43) la disponibilité de l'entourage et la satisfaction du support social (83,86,87), ainsi que la qualité des relations familiales (88) ont tous déjà été retrouvés comme facteur protecteur de la dépression chez les UDIV, sûrement par leurs effets en tant que modérateurs des vulnérabilités génétiques et environnementales et par la résilience qu'ils offrent au stress (89). L'effet de cette précarité sociale sur la dépression s'incarne également par le fait de ne pas avoir d'endroit stable pour dormir ou d'accès au système de soins (84,90). L'accès aux ressources en santé mentale peut être difficile à cause de la stigmatisation et du manque de ressources (91–93). Pour être accessible, les services de santé mentale doivent être peu onéreux et accueillant quel que soit le passé d'usage de substances. Ces services doivent intégrer des ressources dans le domaines de la réduction des risques mais aussi pour les aspects légaux, de l'emploi, de la prévention du risque VIH, du traitement et de l'accès à la résidence et aux thérapies d'entretien à la méthadone (84).

Bien que le nombre d'injections d'héroïne par mois soit souvent retrouvé associé à la dépression (78,83), cela n'a pas été retrouvé dans notre analyse. En analyse de sensibilité, le nombre de jours d'injection dans le mois ne ressortait pas non plus. Les habitudes d'usage de substance ressortaient tout de même avec la consommation de méthamphétamine fréquente (plus d'une fois par semaine) qui augmente le risque de dépression par trois, ce qui a été retrouvé ailleurs (78). Des analyses de sensibilité remplaçant l'usage de méthamphétamine fréquente par la méthamphétamine récente (dans le mois) trouvaient une association avec le risque positive de moindre ampleur, suggérant une relation dose-effet (94). En général, cet effet s'estompe

grandement après 3 semaines d'abstinence (95) mais peut persister pour plus d'un an chez certains patients (96). Ainsi, il est important d'informer le plus tôt possible les utilisateurs réguliers de cette substance des conséquences néfastes de son usage, ainsi que de l'existence des programmes de réduction des risques en allant chercher les utilisateurs où ils se trouvent pour s'adapter aux pratiques locales et construire une relation de confiance (97).

### **Mettre en place des stratégies innovantes**

En Asie du Sud Est, comme dans le reste du monde, les actions de réduction des risques se focalisent principalement sur les usagers d'opioïdes injectables dans le cadre de la prévention du risque VIH. Les utilisateurs de stimulants type amphétamines utilisent rarement les services de réduction des risques car ils n'identifient pas souvent leur usage comme problématique (98). L'information de ces groupes à risque et le déploiement d'intervention in situ est donc fondamentale.

Cette étude le montre, la nécessité est grande de mettre en place des interventions innovantes pour atteindre les populations les plus à risque parmi les injecteurs de drogues déjà vulnérables. Rendre les services de prévention gratuits et disponibles ne suffit pas : ils faut qu'ils soient accessibles, adaptables, peu onéreux et accueillants quel que soit l'usage de substance passé (99). Pour cela, impliquer les personnes qui usent ou ont usé des substances : les pairs, à participer dans les politiques de santé, la recherche, la préparation et la mise en place d'interventions de réduction des risques est fondamentale (100). Bien que la définition de pair varie, il est important de retenir l'importance d'une expérience partagée par l'usager et le pair. Ce dernier peut ainsi offrir sa connaissance des barrières ou facilitateurs d'accès aux services de réduction des risques (101). Dans cette étude faisant partie d'un projet plus vaste, les pairs, désignés comme membres des organisations fondées sur la communauté (*CBO members*) ont participé à l'élaboration de la recherche, mais aussi de sa mise en place puisqu'ils contribuaient au recueil des données. La relation de confiance entre un usager et une personne qui a connu les mêmes situations, en plus de faire naître l'espoir de se sortir des comportements à risques, réduit aussi leur stigmatisation individuelle et la discrimination (102,103). De manière générale, ces pairs restent largement sous-utilisés (101), y compris dans les pays occidentaux.

Notre étude a permis de mettre en avant les facteurs associés à la dépression chez les UDIV de Hai Phong. C'est une première étape dans la construction de projets de prévention innovants dans des contextes de ressources psychiatriques limitées et de populations difficiles à atteindre.



## BIBLIOGRAPHIE (hors article)

1. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources | GHDx [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>
2. UNODC World Drug Report 2017 - World [Internet]. ReliefWeb. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/world/unodc-world-drug-report-2017>
3. World Drug Report 2020 [Internet]. United Nations : World Drug Report 2020. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html](http://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html)
4. Luong HT. Drug Trafficking Trends and Its Responses: A Case Study of Vietnam. In: Viano EC, éditeur. *Cybercrime, Organized Crime, and Societal Responses: International Approaches* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 21 oct 2020]. p. 201-18. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-44501-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-44501-4_9)
5. Lancaster KE, Hoffman IF, Hanscom B, Ha TV, Dumchev K, Susami H, et al. Regional differences between people who inject drugs in an HIV prevention trial integrating treatment and prevention (HPTN 074): a baseline analysis. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 22 oct 2018 [cité 20 oct 2020];21(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198168/>
6. Michel L, Des Jarlais DC, Thi HD, Hai OKT, Minh KP, Peries M, et al. Intravenous heroin use in Haiphong, Vietnam: Need for comprehensive care including methamphetamine use-related interventions. *Drug Alcohol Depend*. 1 oct 2017;179:198-204.
7. Giang LM, Ngoc LB, Hoang VH, Mulvey K, Rawson RA. Substance use disorders and HIV in Vietnam since Doi Moi (Renovation): an overview. *J Food Drug Anal*. déc 2013;21(4):S42-5.
8. Richardson D, Bell C. Public health interventions for reducing HIV, hepatitis B and hepatitis C infections in people who inject drugs. *Public Health Action*. 21 déc 2018;8(4):153.
9. Pufall E, Kallan MJ, Shahmanesh M, et al, group PV study. Sexualized drug use chemsex and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med*. 2018;19(4):261-70.
10. Tran BX, Mai HT, Fleming M, Do HN, Nguyen TMT, Vuong QH, et al. Factors Associated with Substance Use and Sexual Behavior among Drug Users in Three Mountainous Provinces of Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. sept 2018 [cité 20 oct 2020];15(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165320/>
11. Mwangi C, Karanja S, Gachohi J, Wanjihia V, Ngang'a Z. Depression, injecting drug use, and risky sexual behavior syndemic among women who inject drugs in Kenya: a cross-sectional survey. *Harm Reduct J*. 30 mai 2019;16(1):35.
12. Braine N, Des Jarlais DC, Goldblatt C, Zadoretzky C, Turner C. HIV risk behavior among amphetamine injectors at U.S. syringe exchange programs. *AIDS Educ Prev Off Publ Int Soc AIDS Educ*. déc 2005;17(6):515-24.
13. Do K, Minichiello V, Hussain R. HIV risks among injecting drug users in Vietnam: a review of the research evidence. *Curr HIV Res*. sept 2012;10(6):479-86.
14. Injecting drug use IDU [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/keywords/injecting-drug-use-idu>
15. Colledge S, Peacock A, Leung J, Larney S, Grebely J, Hickman M, et al. The prevalence of non-fatal overdose among people who inject drugs: A multi-stage systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy*. 1 nov 2019;73:172-84.
16. Bergenstrom A, Quan V, Nam L, McClausland K, Thuoc N, Celentano D, et al. A Cross-Sectional Study on Prevalence of Non-Fatal Drug Overdose and Associated Risk Characteristics Among Out-of-Treatment Injecting Drug Users in North Vietnam. *Subst Use Misuse*. 1 févr 2008;43:73-84.
17. Pabayo R, Alcantara C, Kawachi I, Wood E, Kerr T. The role of depression and social support in non-fatal drug overdose among a cohort of injection drug users in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend*. 1 oct 2013;132(3):603-9.
18. Warner-Smith M, Darke S, Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addict Abingdon Engl*. août 2002;97(8):963-7.
19. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 2001;96(8):1113-25.

20. Darke S, Mattick R, Degenhardt L. The ratio of non-fatal to fatal heroin Overdose. *Addict Abingdon Engl.* 1 sept 2003;98:1169-71.
21. Neale J. A response to Darke et al., 'The ratio of non-fatal to fatal heroin overdose'. *Addiction.* 2003;98(8):1171-1171.
22. Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* mai 2008;27(3):253-62.
23. Mackesy-Amity ME, Donenberg GR, Ouellet LJ. Prevalence of Psychiatric Disorders Among Young Injection Drug Users. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2012;124(1-2):70-8.
24. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe_en)
25. Havard A, Teesson M, Darke S, Ross J. Depression among heroin users: 12-Month outcomes from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *J Subst Abuse Treat.* 1 juin 2006;30(4):355-62.
26. Brienza RS, Stein MD, Chen M-H, Gogineni A, Sobota M, Maksad J, et al. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat.* 1 juin 2000;18(4):331-7.
27. Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Bigelow GE. Psychiatric and Substance Use Comorbidity Among Treatment-Seeking Opioid Abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 1 janv 1997;54(1):71-80.
28. Darke S, Ross J. Polydrug dependence and psychiatric comorbidity among heroin injectors. *Drug Alcohol Depend.* nov 1997;48(2):135-41.
29. Teesson M, Havard A, Fairbairn S, Ross J, Lynskey M, Darke S. Depression among entrants to treatment for heroin dependence in the Australian Treatment Outcome Study (ATOS): prevalence, correlates and treatment seeking. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2005;78(3):309-15.
30. Darke S, Mills K, Teesson M, Ross J, Williamson A, Havard A. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months. *Psychiatry Res.* 31 mars 2009;166(1):7-14.
31. Applebaum A, Bullis J, Traeger L, O'Cleirigh C, Cleirigh, Otto M, et al. Rates of mood and anxiety disorders and contributors to continued heroin use in methadone maintenance patients: A comparison by HIV status. *Neurobehav HIV Med.* 1 août 2010;2:49-57.
32. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* [Internet]. 12 févr 2018 [cité 22 oct 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809481/>
33. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult *DSM-5* Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 1 avr 2018;75(4):336.
34. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* sept 2004;185:196-204.
35. Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Mooney LJ, Rawson R. Depression Among Methamphetamine Users. *J Nerv Ment Dis.* avr 2009;197(4):225-31.
36. Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, et al. Psychiatric Symptoms in Methamphetamine Users. *Am J Addict.* 2004;13(2):181-90.
37. Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. *Addict Abingdon Engl.* janv 1996;91(1):81-7.
38. Risk factors for suicide independent of DSM-III-R Axis I disorder - ProQuest [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://search.proquest.com/openview/b471b6b3a50dd88c3c5f1c836d676a24/1?pq-origsite=gscholar&cbl=40635>
39. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. :25.
40. Darke S, Ross J. Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. *Addiction.* nov 2002;97(11):1383-94.

41. Anagnostopoulos A, Ledergerber B, Jaccard R, Shaw SA, Stoeckle M, Bernasconi E, et al. Frequency of and Risk Factors for Depression among Participants in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *PLOS ONE*. 22 oct 2015;10(10):e0140943.
42. Bouhnik A-D, Préau M, Vincent E, Carrieri M, Gallais H, Lepeu G, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected DU treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 1 févr 2005;10:53-61.
43. Li Y. Factors Associated with Symptoms of Depression among Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Treatment in Indonesia. *J AIDS Clin Res [Internet]*. 2014 [cité 30 oct 2020];05(05). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/factors-associated-with-symptoms-of-depression-among-injection-drug-users-receiving-antiretroviral-treatment-in-indonesia-2155-6113.1000303.php?aid=26772>
44. J L, J G, Jt L, H C, Pk M, M T. Prevalence of depressive symptoms and associated factors among people who inject drugs in China. *Drug Alcohol Depend*. 6 avr 2015;151:228-35.
45. Knowlton AR, Latkin CA, Schroeder JR, Hoover DR, Ensminger M, Celentano DD. Longitudinal predictors of depressive symptoms among low income injection drug users. *AIDS Care*. oct 2001;13(5):549-59.
46. Latkin CA, Mandell W. Depression as an Antecedent of Frequency of Intravenous Drug Use in an Urban, Nontreatment Sample. *Int J Addict*. 1 janv 1993;28(14):1601-12.
47. Stein MD, Solomon DA, Herman DS, Anderson BJ, Miller I. Depression Severity and Drug Injection HIV Risk Behaviors. *Am J Psychiatry*. 1 sept 2003;160(9):1659-62.
48. Levintow SN, Pence BW, Powers KA, Sripaipan T, Ha TV, Chu VA, et al. Estimating the Effect of Depression on HIV Transmission Risk Behaviors Among People Who Inject Drugs in Vietnam: A Causal Approach. *AIDS Behav [Internet]*. 24 août 2020 [cité 31 oct 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10461-020-03007-9>
49. Treisman G, Angelino A. Interrelation between psychiatric disorders and the prevention and treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2007;45 Suppl 4:S313-317.
50. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. août 2001;58(8):721-8.
51. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV Infected Patients: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 21 nov 2014;17(1):530.
52. Pence BW. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS. *J Antimicrob Chemother*. avr 2009;63(4):636-40.
53. Lesko CR, Todd JV, Cole SR, Edmonds A, Pence BW, Edwards JK, et al. Mortality under plausible interventions on antiretroviral treatment and depression in HIV-infected women: an application of the parametric g-formula. *Ann Epidemiol*. 2017;27(12):783-789.e2.
54. Rapin A-J. Ethnic Minorities, Drug Use & Harm in the Highlands of Northern Vietnam: A Contextual Analysis of the Situation in Six Communes from Son La, Lai Chau, and Lao Cai. *United Nations Office on Drugs and Crime*; 2003. 280 p.
55. Nguyen VT, Scannapieco M. Drug abuse in Vietnam: a critical review of the literature and implications for future research. *Addict Abingdon Engl*. avr 2008;103(4):535-43.
56. Vuong T, Ali R, Baldwin S, Mills S. Drug policy in Vietnam: A decade of change? *Int J Drug Policy*. 1 juill 2012;23(4):319-26.
57. Vuong DA, Van Ginneken E, Morris J, Ha ST, Busse R. Mental health in Vietnam: Burden of disease and availability of services. *Asian J Psychiatry*. mars 2011;4(1):65-70.
58. Mentally ill patients face discrimination - Society - Health - Vietnam News | Politics, Business, Economy, Society, Life, Sports - VietNam News [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://vietnamnews.vn/society/health/181201/mentally-ill-patients-face-discrimination.html>
59. Do M, Pham NNK, Wallick S, Nastasi BK. Perceptions of Mental Illness and Related Stigma Among Vietnamese Populations: Findings from a Mixed Method Study. *J Immigr Minor Health*. 1 déc 2014;16(6):1294-8.

60. van der Ham L, Wright P, Van TV, Doan VDK, Broerse JEW. Perceptions of Mental Health and Help-Seeking Behavior in an Urban Community in Vietnam: An Explorative Study. *Community Ment Health J.* oct 2011;47(5):574-82.
61. Ta TMT, Böge K, Cao TD, Schomerus G, Nguyen TD, Dettling M, et al. Public attitudes towards psychiatrists in the metropolitan area of Hanoi, Vietnam. *Asian J Psychiatry.* 1 févr 2018;32:44-9.
62. Wagner R, Manicavasagar V, Silove D, Marnane C, Tran VT. Characteristics of Vietnamese patients attending an anxiety clinic in Australia and perceptions of the wider Vietnamese community about anxiety. *Transcult Psychiatry.* juin 2006;43(2):259-74.
63. Beyond 20/20 WDS - Affichage de tableau - TABLEAU 1. EFFECTIFS DES MÉDECINS par spécialité, mode d'exercice, sexe et tranche d'âge [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx>
64. Causal Diagrams: Draw Your Assumptions Before Your Conclusions [Internet]. edX. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.edx.org/course/causal-diagrams-draw-your-assumptions-before-your>
65. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Math Model.* 1 janv 1986;7(9):1393-512.
66. Robins JM, Blevins D, Ritter G, Wulfsohn M. G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia on the survival of AIDS patients. *Epidemiol Camb Mass.* juill 1992;3(4):319-36.
67. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2000;11(5):550-60.
68. Forcelli PA, Turner JR, Lee BG, Olson TT, Xie T, Xiao Y, et al. Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of the Methadone Metabolite 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP). *Neuropharmacology.* févr 2016;101:46-56.
69. McKetin R, Lubman DI, Lee NM, Ross JE, Slade TN. Major depression among methamphetamine users entering drug treatment programs. *Med J Aust.* 1 août 2011;195(3):S51.
70. Doan VDK. What explains the association between socioeconomic status and depression among Vietnamese adults? [Internet] [phd]. Queensland University of Technology; 2011 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://eprints.qut.edu.au/50010/>
71. Esposito CA, Steel Z, Gioi TM, Huyen TTN, Tarantola D. The Prevalence of Depression Among Men Living With HIV Infection in Vietnam. *Am J Public Health.* 1 oct 2009;99(S2):S439-44.
72. Goldsamt LA, Clatts MC, Giang LM, Yu G. Prevalence and Behavioral Correlates of Depression and Anxiety Among Male Sex Workers in Vietnam. *Int J Sex Health Off J World Assoc Sex Health.* 2015;27(2):145-55.
73. Liao Y, Tang J, Liu T, Chen X, Liu X, Hao W. A Pilot Study of Life Events and Mood Disorders: Self-Report Survey in Chinese Heroin-Dependent Individuals. *Am J Addict.* 2011;20(4):337-42.
74. Gu J, Lau JTF, Li M, Li H, Gao Q, Feng X, et al. Socio-ecological factors associated with depression, suicidal ideation and suicidal attempt among female injection drug users who are sex workers in China. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2014;144:102.
75. MD AGIM, MD LD, MD MP, MD DP, MD LR, MD MT, et al. Dual Diagnosis and Chronology of Illness in Treatment-Seeking Italian Patients Dependent on Heroin. *J Addict Dis.* 31 mars 2011;30(2):123-35.
76. Carpentier PJ, Krabbe PFM, Gogh MT van, Knapen LJM, Buitelaar JK, Jong CAJ de. Psychiatric Comorbidity Reduces Quality of Life in Chronic Methadone Maintained Patients. *Am J Addict.* 23 oct 2009;18(6):470-80.
77. Jones DL, Waldrop-Valverde D, Gonzalez P, Mack A, Kumar AM, Ownby R, et al. Mental health in HIV seronegative and seropositive IDUs in South Florida. *AIDS Care.* févr 2010;22(2):152-8.
78. Pham Minh K, Vallo R, Duong Thi H, Khuat Thi Hai O, Jarlais DCD, Peries M, et al. Psychiatric Comorbidities among People Who Inject Drugs in Hai Phong, Vietnam: The Need for Screening and Innovative Interventions. *BioMed Res Int.* 4 oct 2018;2018:1-13.

79. Sagud M, Hotujac L, Mihaljević-Peles A, Jakovljević M. Gender differences in depression. *Coll Antropol.* juin 2002;26(1):149-57.
80. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2010;22(5):429-36.
81. Pettes T, Kerr T, Voon P, Nguyen P, Wood E, Hayashi K. Depression and sexual risk behaviours among people who inject drugs: a gender-based analysis. *Sex Health.* 2015;12(3):224.
82. Ganapathi L, McFall AM, Srikrishnan AK, Kumar MS, Anand S, Lucas GM, et al. Young people who inject drugs in India have high HIV incidence and behavioural risk: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(5):e25287.
83. Levintow SN, Pence BW, Ha TV, Minh NL, Sripaipan T, Latkin CA, et al. Prevalence and predictors of depressive symptoms among HIV-positive men who inject drugs in Vietnam. *PLOS ONE.* 24 janv 2018;13(1):e0191548.
84. Shaw SA, El-Bassel N, Gilbert L, Terlikbayeva A, Hunt T, Primbetova S, et al. Depression among people who inject drugs and their intimate partners in Kazakhstan. *Community Ment Health J.* nov 2016;52(8):1047-56.
85. Takahashi TA, Maciejewski ML, Bradley K. US hospitalizations and costs for illicit drug users with soft tissue infections. *J Behav Health Serv Res.* oct 2010;37(4):508-18.
86. Vyavaharkar M, Moneyham L, Corwin S, Tavakoli A, Saunders R, Annang L. HIV-Disclosure, Social Support, and Depression Among HIV-Infected African American Women Living in the Rural Southeastern United States. *AIDS Educ Prev.* févr 2011;23(1):78-90.
87. Shrestha S, Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Kobayashi J, Pandey BD, Yasuoka J, et al. Perceived Family Support and Depression among People Living with HIV/AIDS in the Kathmandu Valley, Nepal. *J Int Assoc Provid AIDS Care JIAPAC.* 1 mai 2014;13(3):214-22.
88. Li L, Tuan NA, Liang L-J, Lin C, Farmer SC, Flore M. Mental health and family relations among people who inject drugs and their family members in Vietnam. *Int J Drug Policy.* nov 2013;24(6):545-9.
89. Ozbay F, Johnson DC, Dimoulas E, Morgan CA, Charney D, Southwick S. Social Support and Resilience to Stress. *Psychiatry Edgmont.* mai 2007;4(5):35-40.
90. Perdue T, Hagan H, Thiede H, Valleroy L. Depression and HIV Risk Behavior among Seattle-Area Injection Drug Users and Young Men Who Have Sex With Men. *AIDS Educ Prev.* 1 févr 2003;15(1):81-92.
91. Luoma JB, Twohig MP, Waltz T, Hayes SC, Roget N, Padilla M, et al. An investigation of stigma in individuals receiving treatment for substance abuse. *Addict Behav.* juill 2007;32(7):1331-46.
92. Neale J, Tompkins C, Sheard L. Barriers to accessing generic health and social care services: a qualitative study of injecting drug users. *Health Soc Care Community.* mars 2008;16(2):147-54.
93. Young M, Stuber J, Ahern J, Galea S. Interpersonal discrimination and the health of illicit drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2005;31(3):371-91.
94. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of Chronic Methamphetamine Use: A Literature Review. *Harv Rev Psychiatry.* mai 2005;13(3):141-54.
95. Bagheri M, Mokri A, Khosravi A, Kabir K. Effect of Abstinence on Depression, Anxiety, and Quality of Life in Chronic Methamphetamine Users in a Therapeutic Community. *Int J High Risk Behav Addict [Internet].* 1 sept 2015 [cité 1 nov 2020];4(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609503/>
96. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, et al. Methamphetamine-Related Psychiatric Symptoms and Reduced Brain Dopamine Transporters Studied With PET. *Am J Psychiatry.* 1 août 2001;158(8):1206-14.
97. Rigoni R, Woods S, Breeksema JJ. From opiates to methamphetamine: building new harm reduction responses in Jakarta, Indonesia. *Harm Reduct J.* 11 déc 2019;16(1):67.
98. Technical briefs on amphetamine-type stimulants (ATS) [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14091>
99. CHANDLER R. Best practices for British Columbia's harm reduction supply distribution program [Internet]. Vancouver, British Columbia: BC Harm Reduction Strategies and Services (BCHRSS); 2008. 17 p. Disponible sur: <http://www.bccdc.ca/resource->

gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/Other/BestPractices.pdf

100. Ti L, Tzemis D, Buxton JA. Engaging people who use drugs in policy and program development: a review of the literature. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 24 nov 2012;7:47.
101. Marshall Z, Dechman MK, Minichiello A, Alcock L, Harris GE. Peering into the literature: A systematic review of the roles of people who inject drugs in harm reduction initiatives. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2015;151:1-14.
102. Peer support models for people with a history of injecting drug use undertaking assessment and treatment for hepatitis C virus infection - PubMed [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23884070/>
103. Canady VA. Peers can play essential role in combating personal stigma. *Ment Health Wkly*. 2019;29(42):5-6.

## IV. ANNEXES

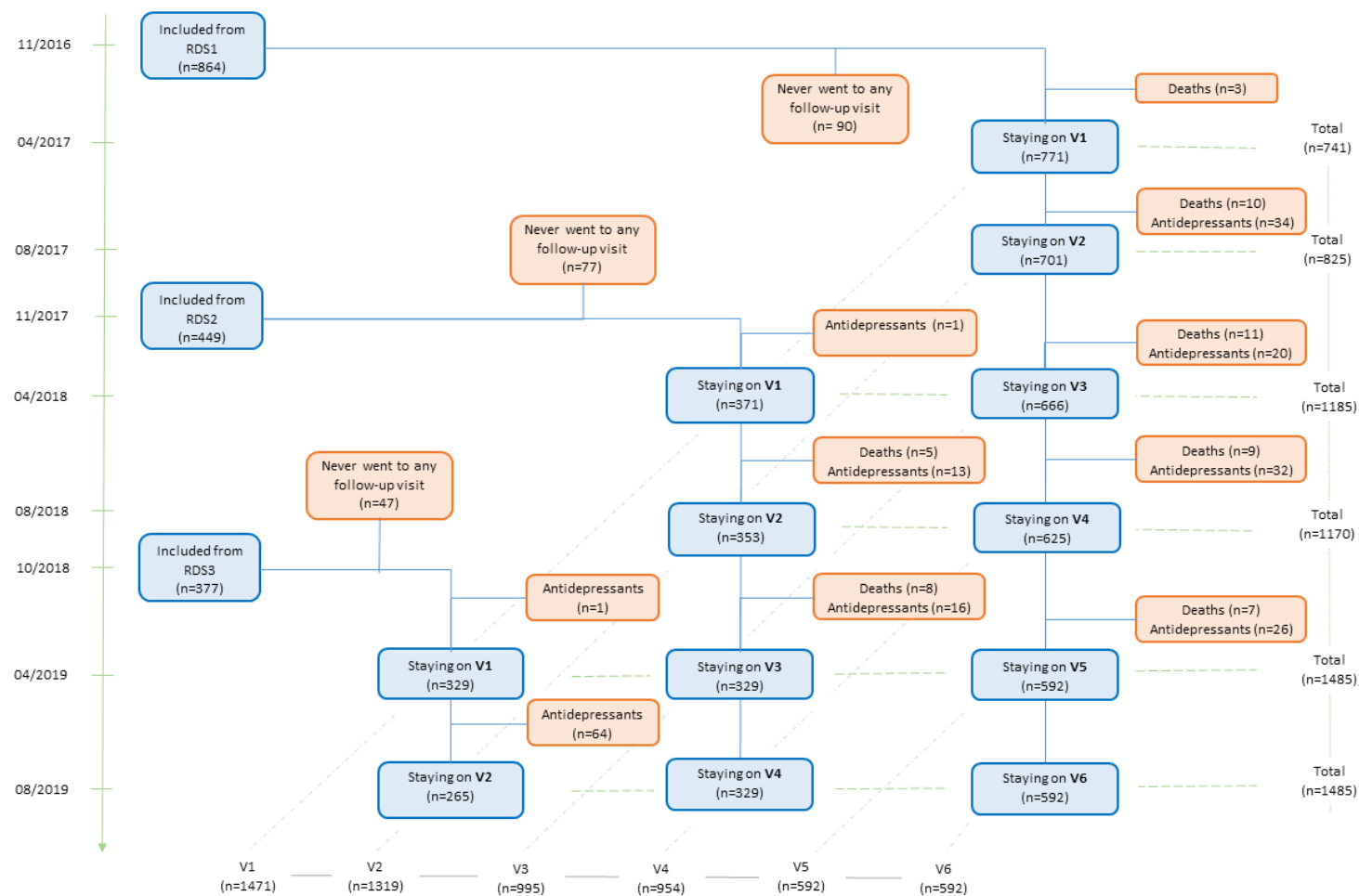


Figure 3. Diagramme de flux détaillé

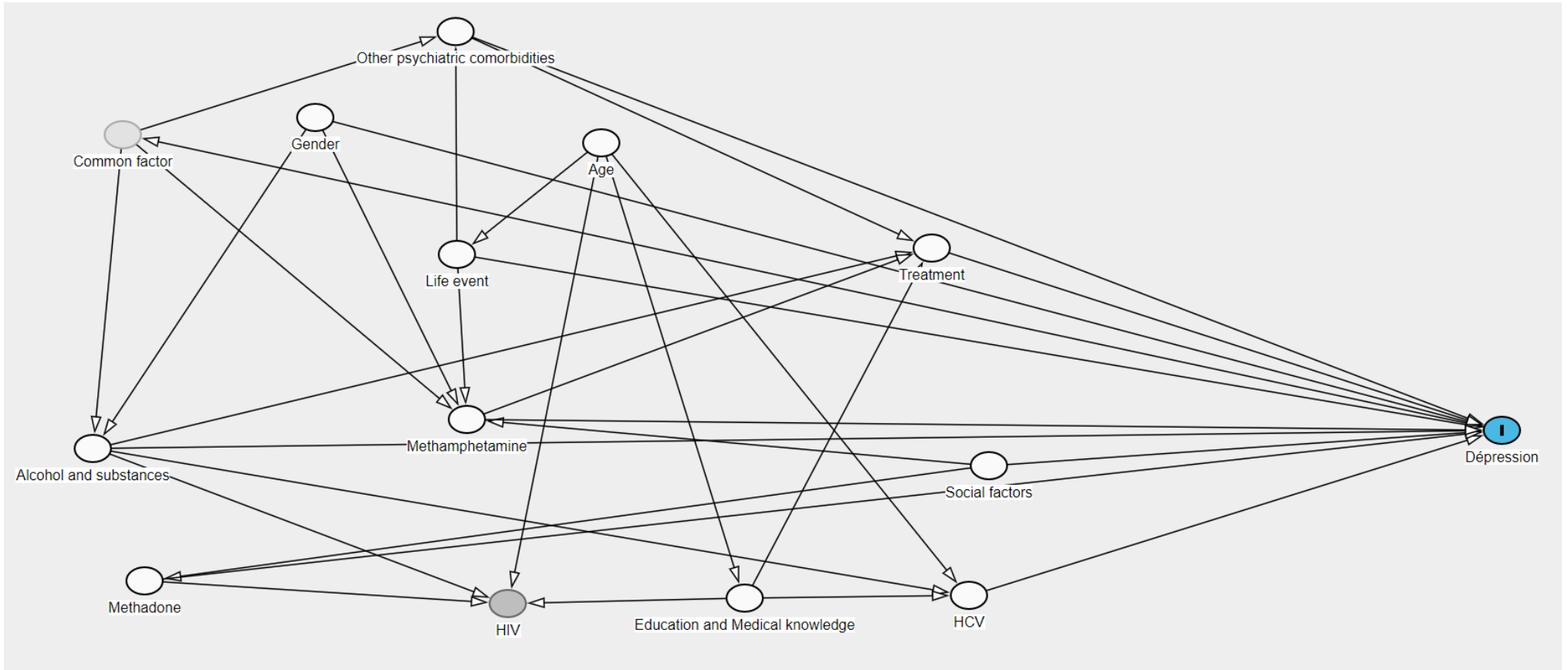


Figure 4. Graphe dirigé acyclique pour les variables d'intérêt



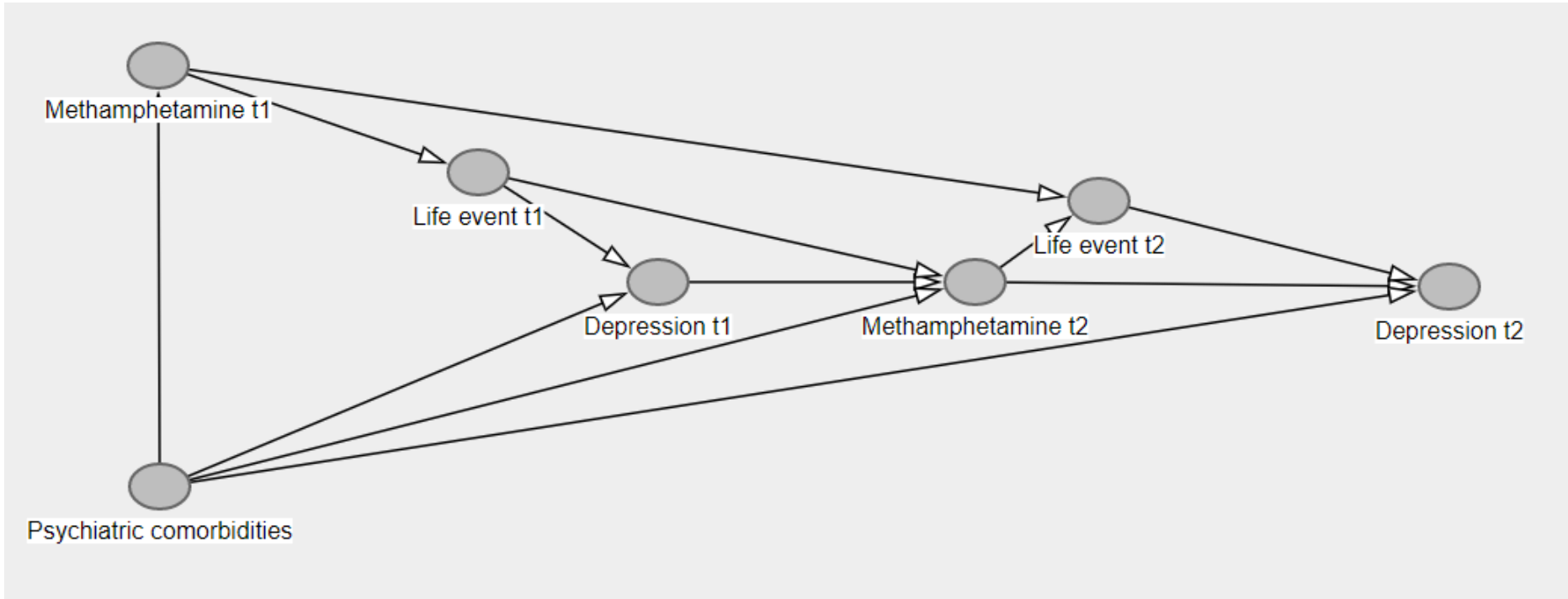


Figure 5. Graphe dirigé acyclique (DAG) prenant en compte le temps et montrant un exemple de biais de rétroaction du traitement sur le facteur de confusion avec les variables de notre étude. Dans cet exemple, l'usage de substance aggrave les symptômes dépressifs, qui eux même aggrave la consommation de substance future.

## SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

**Introduction :** L'abus de substance est un problème de santé publique majeur au Vietnam, notamment pour sa comorbidité psychiatrique. La dépression peut aboutir au suicide, à une moindre santé et constitue un fardeau pour les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIVUDIV). Mieux identifier ces populations est crucial pour développer des interventions ciblées.

**Méthodes :** Nous avons recruté des UDIV dans une cohorte via un échantillonnage fondé sur les répondants. La dépression incidente était observée pour les UDIV avec au moins une visite de suivi semi-annuelle jusqu'à 36 mois. Les UDIV étaient exclus des analyses dès la prise d'antidépresseurs. Des professionnels de santé ont examiné la dépression via le questionnaire CES-D8. Nous avons sélectionné nos variables via un graphe dirigé acyclique (DAG) et utilisé des imputations multiples pour prendre en compte les données manquantes. Un modèle mixte non-linéaire a été utilisé.

**Résultats :** Parmi les 1384 UDIV indemnes de dépression à l'inclusion, 320 (24%) en ont développé une. Les facteurs de risque étaient le sexe (femmes), l'âge, être célibataire, sans résidence stable, ni carte d'assurance maladie, avoir été hospitalisé, consommation fréquente de méthamphétamine, ne pas être sous méthadone, et le temps depuis l'inclusion.

**Limitations :** L'exclusion des données manquantes et la désirabilité sociale ont pu provoquer des biais de sélection et d'information. Nous n'avons utilisé des outils pour mesurer la dépression, avec biais de mesure possibles. Enfin, des biais de confusion peuvent persister malgré ceux pris en compte.

**Conclusion :** L'identification des facteurs de risque peut permettre d'identifier les personnes les plus à risque, les dépister et les orienter vers une offre de soins psychiatrique adaptée .;

**Mots clefs :** Drogue, santé mentale, dépression, UDIV, facteurs de risque, prévention

**Keywords :** Substance, mental health, depression, PWID, risk factors, prevention

**Background:** Psychoactive drug use is a major public health issue in Vietnam, including mental health concerns. Depression can lead to suicide, poorer health outcomes, and remains a burden for people who inject drugs (PWID), their family and society. Better identifying these populations is crucial to develop targeted interventions. **Methods:** We recruited PWID in a cohort through respondent driven sampling method (DRIVE project). Incident depression was monitored for PWID participating in at least one semi-annual follow-up visit for up to 36 months. PWID were excluded from the analysis when treated for depression. Health professionals assessed depression via a short-form CES-D questionnaire. We selected our variables with a directed acyclic graph (DAG) and used multiple imputation for missing data. A mixed non-linear model was used to identify risk factors. **Results:** Among the 1384 PWID free from depression at baseline, 320 (24%) developed depression. The risk factors of depression were the sex (women), being older, being single, not having stable housing nor health insurance card, having been hospitalized during follow up, using methamphetamine weekly, not being treated with methadone. Years since inclusion were protective. **Limitations:** The exclusion of missing visits and social desirability could have led to selection and information biases. We used tools for measuring the outcome which might lead to measurement biases. Finally, confusion biases are possible despite our best efforts. **Conclusion:** Identifying risk factors of depression among PWID highlighted the need to develop innovative targeted psychiatric intervention and harm reduction program in situ, with the help of supporting peers.