

Université de Montréal

**Variations temporelles de l'injection de drogues
et association avec le risque d'infection par le
virus de l'hépatite C**

Par

Emmanuel Fortier

Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph. D.)
en Sciences biomédicales, option Médecine expérimentale

Janvier 2021

© Emmanuel Fortier, 2021

Université de Montréal
Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

**Variations temporelles de l'injection de drogues et
association avec le risque d'infection par le virus de l'hépatite C**

Présentée par

Emmanuel Fortier

A été évaluée par un jury composé de

Marie-Thérèse Lussier, présidente-rapporteuse

Julie Bruneau, directrice de recherche

Jason Grebely, codirecteur de recherche

Natacha Brunelle, membre du jury

Alexandra de Pokomandy, examinatrice externe

Le présent document est une thèse par articles écrite en français. Il importe cependant de mentionner que la méthodologie et les résultats de nos investigations sont présentés en anglais, sous forme d'articles ayant déjà été publiés dans des revues scientifiques (chapitres 4, 5 et 6). Seuls le résumé anglais et les chapitres 4, 5 et 6 sont rédigés en anglais; toutes les autres parties sont écrites en français. Enfin, il convient de préciser que toutes les autorisations nécessaires ont été obtenues afin que la présente thèse soit par articles.

Résumé

La majorité des personnes utilisatrices de drogues par injection (PUDI) contracteront le virus de l'hépatite C (VHC), les mettant à risque accru de complications hépatiques graves et parfois mortelles. Les comportements les plus risqués pour l'acquisition du VHC incluent le partage de matériel d'injection et l'injection à haute fréquence. Un facteur jusqu'ici négligé dans l'évaluation du risque de VHC est l'aspect dynamique de l'injection, c.-à-d. la manière dont elle varie dans le temps, incluant l'effet des périodes sans injection et celui des changements dans la fréquence d'injection. On reconnaît également l'effet délétère que l'instabilité résidentielle peut avoir sur le risque de VHC, bien que les mécanismes sous-jacents soient mal compris.

Cette thèse s'intéresse à l'effet des variations temporelles de l'injection sur le risque de VHC, et à la manière dont la fréquence d'injection évolue en concomitance avec les conditions résidentielles dans le temps, afin d'aider au développement de nouvelles stratégies de prévention du VHC. Les données ont été recueillies entre mars 2011 et juin 2016 dans la *Hepatitis Cohort*, une cohorte de PUDI suivies trimestriellement à Montréal, au Québec.

Une première analyse a évalué l'effet des périodes sans injection de trois mois ou moins sur le risque de VHC sur 916 personnes-années de suivi, par régression de Cox (N=372). Celle-ci suggère que les PUDI présentant des périodes sans injection courtes (3/3 mois sans injection) et sporadiques (1/3 ou 2/3 mois sans injection) sont respectivement 76% et 44% moins à risque de VHC que celles s'injectant de manière persistante (0/3 mois sans injection).

Une deuxième analyse a utilisé la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement pour identifier cinq types distincts de trajectoires de fréquence d'injection suivies sur une année, lesquels ont ensuite été comparés en termes d'incidence du VHC sur des périodes de suivi allant de 71 à 355 personnes-années (N=386). Les résultats suggèrent que les PUDI dont la fréquence reste élevée (injection fréquente) ou change dans le temps (croissante, décroissante) sont à plus haut risque de VHC que celles s'injectant à basse fréquence (sporadique, peu fréquente).

Une dernière analyse a identifié trois types de trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur un an (persistance, déclin, amélioration; N=386), lesquels ont été évalués en association avec les trajectoires de fréquence d'injection suivies simultanément. Les résultats suggèrent qu'il

existe un lien entre l'amélioration des conditions résidentielles et la diminution de la fréquence d'injection, mais aussi que la probabilité d'injection à fréquence croissante est plus élevée chez les PUDI maintenant des conditions résidentielles stables que celles chez qui elles s'améliorent.

Collectivement, les résultats ont de nombreuses implications en termes de prévention du VHC. Cliniquement, l'instabilité de la fréquence d'injection semble être un facteur de risque à monitorer régulièrement. En termes de santé publique, les interventions favorisant l'engagement dans des périodes sans injection ou le maintien d'une basse fréquence d'injection pourraient être prometteuses. Enfin, les stratégies visant l'amélioration des conditions résidentielles pourraient éventuellement aider les PUDI à réduire leur fréquence d'injection, mais être insuffisantes pour maintenir celle-ci à basse fréquence une fois la stabilité atteinte.

Mots-clés : analyse de trajectoires de développement, analyse de données longitudinales, étude de cohorte prospective, fréquence d'injection de drogues, infection par le virus de l'hépatite C (VHC), instabilité résidentielle, périodes sans injection, personnes utilisatrices de drogues par injection (PUDI), prévention, réduction des méfaits.

Abstract

The majority of people who inject drugs (PWID) will become infected with hepatitis C virus (HCV), placing them at risk of serious and sometimes fatal liver complications. Injecting behaviours with higher risk of HCV transmission include injecting equipment sharing and high frequency injecting. One factor that has been overlooked when assessing HCV acquisition risk is the dynamic aspect of drug injecting, i.e., how drug injecting varies over time, including the role of injecting cessation episodes and that of changes in injecting frequency. Moreover, there is growing recognition of the deleterious effect unstable housing can have on HCV acquisition risk, although the underlying mechanisms are not yet fully understood.

This thesis examines how temporal variations in drug injecting relate to HCV acquisition risk and further explores how housing conditions and injecting frequency evolve together over time, for the purposes of contributing to the development of novel HCV prevention strategies. Data were collected between March 2011 and June 2016 in the Hepatitis Cohort, a prospective cohort study of PWID interviewed and tested for HCV infection at three-monthly intervals in Montréal, Québec.

A first analysis examined the effect of injecting cessation episodes of three months or less on the risk of contracting HCV during 916 person-years of follow-up, using Cox regression (N=372). Results suggest that PWID with short injecting cessation episodes (3/3 months without injecting) or sporadic injecting cessation episodes (1/3 or 2/3 months without injecting) are 76% and 44% less at risk of contracting HCV than those with persistent injecting (0/3 months without injecting), respectively.

A second analysis used group-based trajectory modeling to identify five distinct types of one-year injecting frequency trajectories and compared these in terms of HCV incidence over follow-up periods ranging from 71 to 355 person-years (N=386). Findings suggest that PWID injecting with consistently high frequencies (frequent) or time-varying frequencies (increasing, decreasing) are at greater HCV acquisition risk compared with those maintaining low injecting frequencies (sporadic, infrequent).

Finally, a third analysis identified three types of one-year housing stability trajectories (sustained, declining, improving) and examined their associations with concomitant injecting frequency trajectories (N=386). Findings suggest an association between improving housing stability and decreasing injecting frequency, but also a higher probability of increasing injecting frequency among PWID who maintain housing stability compared to those that improve it.

Collectively, these findings have numerous implications for HCV prevention. Clinically, instability in injecting frequency appears to be a risk factor that should be monitored regularly. From a public health perspective, interventions that promote engagement in injecting cessation episodes or maintenance of low injecting frequency may be promising. Finally, strategies aimed to improve housing stability may help PWID to decrease their injecting frequency but may not be sufficient to help them maintain low injecting frequencies once housing stability is achieved.

Keywords: developmental trajectory analysis, frequency of injecting drug use, harm reduction, hepatitis C virus (HCV) infection, housing instability, injecting cessation episodes, longitudinal data analysis, people who inject drugs (PWID), prevention, prospective cohort study.

Table des matières

Résumé	4
Abstract	6
Table des matières	8
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles	14
Liste des abréviations	16
Liste d'articles publiés au cours de la formation doctorale	17
Remerciements	19
Chapitre 1 : Introduction	20
Chapitre 2 : Mise en contexte et recension des écrits	23
2.1 L'injection de drogues : un mode d'administration risqué	23
2.1.1 Épidémiologie de l'injection de drogues au Canada et au Québec.....	23
2.1.2 Histoire naturelle de l'injection de drogues	24
2.1.3 Variations temporelles de l'injection de drogues.....	25
2.1.4 Risques pour la santé associés à l'injection de drogues.....	27
2.2 Le VHC : une infection qui touche une majorité de PUDI.....	28
2.2.1 Épidémiologie de l'infection par le VHC	29
2.2.2 Histoire naturelle et manifestations cliniques de l'infection par le VHC	30
2.2.3 Diagnostic de l'infection par le VHC	31
2.2.4 Traitement de l'infection par le VHC	32
2.3 Épidémiologie de l'infection par le VHC chez les PUDI.....	33
2.3.1 Facteurs de risques de l'acquisition du VHC chez les PUDI.....	34
2.3.2 Variations temporelles de l'injection et risque d'acquisition du VHC	35
2.3.3 Contexte de risque, conditions résidentielles et acquisition du VHC	37

2.3.4 Relation entre l'instabilité résidentielle et l'injection de drogues	39
2.4 Principales stratégies de prévention du VHC chez les PUDI	41
2.4.1 Réduction des méfaits associés à l'injection de drogues	42
2.4.2 Vaccin contre le VHC	44
2.4.3 Traitement contre le VHC comme méthode de prévention	45
2.5 Synthèse et lacunes que nous souhaitons combler.....	46
2.6 Objectifs de cette thèse	49
Chapitre 3 : Contexte dans lequel cette thèse s'inscrit.....	51
3.1 Design de l'étude de cohorte HEPCO	51
3.2 Échantillons de participants inclus dans cette thèse	52
3.3 Collecte de données	52
3.4 Variables d'intérêt.....	53
3.4.1 Périodes sans injection courtes et sporadiques (d'un à trois mois).....	53
3.4.2 Trajectoires de fréquence d'injection suivies sur une année	54
3.4.3 Acquisition du VHC	55
3.4.4 Trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur une année	55
Chapitre 4 : Association entre les périodes sans injection courtes ou sporadiques et le risque d'acquisition du VHC	57
4.1 Renseignements sur l'article.....	57
4.2 Abstract.....	58
4.3 Introduction.....	59
4.4 Methods.....	61
4.5 Results.....	64
4.6 Discussion	66
4.7 Conclusion	69
4.8 Tables and figures.....	70
4.9 Supplementary material	74
Chapitre 5 : Association entre les variations temporelles de la fréquence d'injection et l'incidence du VHC.....	75

5.1 Renseignements sur le manuscrit.....	75
5.2 Abstract.....	76
5.3 Introduction.....	77
5.4 Methods.....	79
5.5 Results.....	84
5.6 Discussion.....	85
5.7 Conclusion.....	92
5.8 Tables and figures.....	93
5.9 Supplementary material.....	99
Chapitre 6 : Associations entre les variations temporelles de la stabilité résidentielle et celles de la fréquence d’injection.....	101
6.1 Renseignements sur l’article.....	101
6.2 Abstract.....	102
6.3 Introduction.....	103
6.4 Methods.....	105
6.5 Results.....	108
6.6 Discussion.....	110
6.7 Conclusion.....	114
6.8 Tables and figures.....	115
6.9 Supplementary material.....	121
Chapitre 7 : Discussion.....	126
7.1 Périodes sans injection et acquisition du VHC.....	127
7.2 Trajectoires de fréquence d’injection et acquisition du VHC.....	130
7.3 Trajectoires de stabilité résidentielle et de fréquence d’injection.....	134
7.4 Limites des analyses.....	139
7.5 Implications cliniques et recommandations.....	144
7.6 Implications de santé publique et recommandations.....	149
7.7 Prochaines avenues de recherche.....	157
Bibliographie.....	161

Liste des tableaux

Table 4.1 Baseline characteristics of eligible participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study, overall and according to injecting cessation patterns in the past three months (N=372).....	71
Table 4.2 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models of predictors of incident HCV infection among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study (N=372).....	73
Supplementary Table 4.1 Baseline characteristics of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment or not (N=457).	74
Table 5.1. Baseline characteristics of participants at risk of HCV acquisition enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months (N=386).....	94
Table 5.2. Baseline characteristics of participants at risk of HCV acquisition enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by one-year injecting frequency trajectory groups (N=386).....	95
Table 5.3. HCV acquisition among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by HCV infection type (based on previous exposure) and by one-year injecting frequency trajectory group (N=386).	96
Table 5.4. Incidence rate ratios (IRR) and 95%CI reflecting pairwise comparisons of HCV incidence rates among one-year injecting frequency trajectory groups (N=386).....	98
Table 5.5. Sensitivity analyses. HCV incidence rates per 100 person-years (with 95%CI), overall and by one-year injecting frequency trajectory group, over different study periods (N=386).....	98
Supplementary Table 5.1. Model selection for one-year injecting frequency trajectories. ...	99

Supplementary Table 5.2. Evaluation of model adequacy for one-year injecting frequency trajectories.....	99
Supplementary Table 5.3. Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment within nine months or not (N=518).	100
Table 6.1 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study who returned for a follow-up assessment within nine months (N=386).....	116
Table 6.2 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study who returned for a follow-up assessment within nine months, according to housing stability trajectories (N=386).....	120
Supplementary Table 6.1 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment within nine months or not (N=518).	121
Supplementary Table 6.2 Distribution of available data (N=386).	122
Supplementary Table 6.3 Model selection.....	123
Supplementary Table 6.4 Evaluation of model adequacy.....	124
Supplementary Table 6.5 Median follow-up time of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study who returned for a follow-up assessment within nine months (i.e., the maximum follow-up time), according to housing stability trajectories and injecting frequency trajectories (N=386).....	125

Liste des figures

Figure 4.1 Flowchart detailing inclusion and exclusion of participants enrolled from between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.	70
Figure 4.2 Cumulative HCV incidence curves according to injecting cessation patterns (time-dependent), among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study (N=372).	72
Figure 5.1. Flowchart detailing the inclusion and exclusion of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.	93
Figure 5.2 Cumulative HCV incidence curves among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by injecting frequency trajectory groups (N=386, months 1–63).	97
Figure 6.1 Flowchart detailing inclusion and exclusion of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.....	115
Figure 6.2 Trajectories of housing stability over a 12-month period in the HEPCO study (logistic model, N=386).	117
Figure 6.3 Trajectories of injecting frequency over a 12-month period in the HEPCO study (censored normal model, N=386).	118
Figure 6.4 Probabilities of following injecting frequency trajectories, conditional upon housing stability trajectory group membership.	119

Liste des sigles

AAD	antiviraux à action directe
ARN	acide ribonucléique
AMS	Assemblée mondiale de la Santé
AvePP	average posterior probability
BIC	Bayesian information criterion
CAMI	Centre(s) d'accès au matériel d'injection
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
CRCHUM	Centre de recherche du CHUM
FRQS	Fonds de recherche du Québec – Santé
HCV	hepatitis C virus
HEPCO	Hepatitis Cohort
HIV	human immunodeficiency virus
HR	hazard ratio(s)
IEC	information, éducation et counseling
IRR	incidence rate ratio(s)
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
NSP	needle and syringe program(s)
OAT	opioid agonist therapy
OCC	odds of correct classification
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	odds ratio(s)

P	proportion of participants assigned to each trajectory group
PUDI	personne(s) qui utilise(nt) des drogues par injection
PWID	people who inject drugs
Q1	first quartile
Q3	third quartile
RNA	ribonucleic acid
RVS	réponse(s) virologique(s) spontanée(s)
SD	standard deviation
SIS	service(s) d'injection supervisée
TAO	traitement(s) par agonistes opioïdes
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
95%CI	95% confidence interval(s)

Liste des abréviations

c.	contre
c.-à.-d.	c'est-à-dire
e.g.	exempli gratia
etc.	et cætera
févr.	février
i.e.	id est
janv.	janvier
juill.	juillet
nov.	novembre
oct.	octobre
p.-a.	personnes-années
p. ex.	par exemple
sept.	septembre
vs.	versus

Liste d'articles publiés au cours de la formation doctorale

Publications à titre de premier auteur

1. Fortier E, Høj SB, Sylvestre MP, Artenie AA, Minoyan N, Jutras-Aswad D, Grebely J, Bruneau J. *One-year injecting frequency trajectories and hepatitis C virus acquisition: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada*. International Journal of Drug Policy. Oct. 2021.
2. Fortier E, Sylvestre MP, Artenie AA, Minoyan N, Jutras-Aswad D, Roy É, Grebely J, Bruneau J. *Associations between housing stability and injecting frequency fluctuations: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada*. Drug and Alcohol Dependence. Janv. 2020.
3. Fortier E, Artenie AA, Zang G, Jutras-Aswad D, Roy É, Grebely J, Bruneau J. *Short and sporadic injecting cessation episodes as predictors of incident hepatitis C virus infection: Findings from a cohort study of people who inject drugs in Montréal, Canada*. Addiction. Août 2019.
4. Fortier E, Alavi M, Bruneau J, Micallef M, Perram J, Sockalingam S, Dunlop AJ, Balcomb AC, Day CA, Treloar C, Bath N, Haber PS, Dore GJ, Grebely J. *Depression, anxiety, and stress among people with chronic hepatitis C virus infection and a history of injecting drug use in New South Wales, Australia*. Journal of Addiction Medicine. Janv./févr. 2017.
5. Fortier E, Alavi M, Micallef M, Dunlop AJ, Balcomb AC, Day CA, Treloar C, Bath N, Haber PS, Dore GJ, Bruneau J, Grebely J. *The effect of social functioning and living arrangement on treatment intent, specialist assessment and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people with a history of injecting drug use: The ETHOS study*. International Journal of Drug Policy. Nov. 2015.

Publications à titre de co-auteur

6. Artenie AA, Fortier E, Sylvestre MP, Høj SB, Minoyan N, Gauvin L, Jutras-Aswad D, Bruneau J. *Socioeconomic stability is associated with lower injection frequency among people with distinct trajectories of injection drug use*. International Journal of Drug Policy. Août 2021.
7. Côté P, Ghabrash MF, Bruneau J, Roy É, Dubreucq S, Fortier E, Jutras-Aswad D. *Association between mental health service utilisation and sharing of injection material among people who inject drugs in Montréal, Canada*. Addictive Behaviors. Sept. 2019.
8. Khan S, Bernier A, Dapp D, Fortier E, Krajden M, King A, Grebely J, Sagan SM, Cooper CL, Crawley AM. *6th Canadian Symposium on Hepatitis C Virus: Delivering a cure for hepatitis C infection—What are the remaining gaps?* Canadian Liver Journal. Juill. 2018.
9. Puzhko S, Roy É, Jutras-Aswad D, Artenie AA, Fortier E, Zang G, Bruneau J. *High hepatitis C incidence in relation to prescription opioid injection and poly-drug use: Assessing barriers to hepatitis C prevention*. International Journal of Drug Policy. Juin 2017.
10. Artenie AA, Zang G, Daniel M, Fortier E, Jutras-Aswad D, Puzhko S, Bruneau J. *Short-term injection drug use changes following hepatitis C virus (HCV) assessment and treatment among persons who inject drugs with acute HCV infection*. International Journal of Drug Policy. Juin 2017.
11. Alavi M, Micallef M, Fortier E, Dunlop AJ, Balcomb AC, Day CA, Treloar C, Bath N, Haber PS, Dore GJ, Grebely J. *Effect of treatment willingness on specialist assessment and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who use drugs: The ETHOS study*. Journal of Viral Hepatitis. Nov. 2015.

Remerciements

À Julie, merci d'avoir perçu en l'homme jeune et naïf que j'étais la passion, la motivation et le potentiel. Merci d'avoir respecté et appuyé mon désir d'aventure, en plus d'avoir défendu mes intérêts et négocié en mon nom quand il le fallait. Merci pour ton ouverture d'esprit, ta passion pour l'enseignement, tes judicieux conseils professionnels et personnels, tes coups de pied aux fesses bien calculés et ta sensibilité face à ma trajectoire atypique. Je t'en dois une!

À Jason, merci d'avoir accepté la proposition de Julie en m'accueillant chaleureusement dans ton équipe plus qu'extraordinaire. Merci pour ton enthousiasme et ton ambition, tous deux contagieux. À Maryam, merci de m'avoir pris sous ton aile à mon arrivée et d'être devenue mon premier modèle de doctorant. L'Australie occupera toujours une place de choix dans mon cœur.

À Adelina, Alison, Brendan, Evan, Nanor, Patrick et Stine, merci de m'avoir poussé à approfondir mes réflexions et à me remettre en question. La recherche, c'est *trippant*, surtout grâce à la collégialité qui y règne. À Didier, Geng, Élise et Marie-Pierre, je veux vous remercier pour votre expertise. Je suis très choyé de vous compter parmi mes précieux collaborateurs. À Pierre-Paul, merci de m'avoir initié à la recherche en addictologie. Mon stage chez vous est sans aucun doute un moment déterminant dans mon parcours.

À maman, papa, Antoine, Cindy et Arianne, je veux vous remercier du plus profond de mon cœur. Vous me soutenez de manière inconditionnelle et me permettez de m'épanouir de façon constante. Vous me transmettez continuellement votre passion, votre dévouement, votre persévérance et votre ardeur au travail. Vous êtes des modèles pour moi. Je vous aime fort!

Un grand merci aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), à l'Université de Montréal, au Réseau canadien sur l'hépatite C, au Centre de recherche du CHUM (CRCHUM), à l'Institut universitaire sur les dépendances, à l'International Network on Hepatitis in Substance Users et à l'Association canadienne de gastroentérologie pour votre précieux appui financier.

Enfin, un immense merci aux participants de la cohorte HEPSCO et aux employés qui y œuvrent avec dévouement, sans qui toute cette aventure n'aurait pas été possible.

À tous ceux avec qui j'ai collaboré de près ou de loin dont je n'ai pas mentionné le nom, je m'en excuse. Sachez cependant que je vous suis éternellement reconnaissant.

Chapitre 1 : Introduction

Les premiers écrits et les premières œuvres portant sur l'activité humaine semblent faire référence à l'usage, par l'Homme, de substances psychoactives depuis la préhistoire, que ce soit pour des raisons spirituelles, médicales ou récréatives (1, 2). Il semble que l'abus de substances psychoactives soit, quant à lui, documenté depuis l'Antiquité, quoique sa pathologisation et la naissance de la médecine de l'addiction semblent ne dater que du 16^e ou du 17^e siècle (1, 2).

Les substances psychoactives ont entre autres pour propriété d'altérer les perceptions, le niveau de conscience, la cognition, l'humeur et les émotions (3). Elles incluent d'abord l'alcool et le tabac, légaux dans plusieurs pays, incluant le Canada, et permis selon les lois internationales (3, 4). Les drogues illicites sont quant à elles des substances dont l'usage non médical n'est pas permis selon les lois internationales et incluent des substances issues de plantes (p. ex. cannabis, héroïne et cocaïne), des drogues de synthèse (p. ex. amphétamines), ainsi que des médicaments (p. ex. benzodiazépines et opioïdes d'ordonnance) (4-6). La légalisation et la criminalisation des substances psychoactives tendent à fluctuer à travers le temps et selon les régions du monde. Au Canada, notamment, les opioïdes (opium et ses dérivés) et la cocaïne étaient légaux jusqu'à leur criminalisation au début du 20^e siècle (7). La prohibition de l'alcool s'est également produite au tournant du 20^e siècle, quoiqu'elle ne semble pas avoir duré plus de quelques décennies (8). Enfin, bien sûr, l'usage de cannabis à des fins récréatives est légal au Canada depuis 2018 (9).

Les individus qui utilisent des drogues le font pour différentes raisons, incluant les effets agréables et euphorisants, le soulagement de la dysphorie et, chez ceux qui en sont dépendants, la prévention ou le soulagement des symptômes de sevrage (10, 11). Généralement, l'injection de drogues entraîne des effets plus immédiats et puissants que les autres modes d'administration (p. ex. ingestion, inhalation et aspiration par le nez), faisant de celle-ci une option de choix pour les individus aux prises avec des problèmes de contrôle, tolérance ou sevrage (4-6, 12-16). Dans le monde, on estime à 149–271 millions le nombre d'individus ayant utilisé des drogues illicites sur un intervalle d'un an (3,3–6,1% des 15–64 ans) et à 15,6 millions le nombre de personnes qui s'en injectent (0,3% des 15–64 ans) (6, 17). Au Canada, on estime plutôt à 3,2 millions le nombre de personnes ayant utilisé des drogues illicites sur un intervalle d'un an (11,3% des 15 ans et plus) et à 171 900 le nombre d'individus qui s'en injectent (0,7% des 15–64 ans) (18-20).

Parmi tous les modes d'administration de drogues, l'injection est probablement celui qui préoccupe davantage. Les personnes utilisatrices de drogues par injection (PUDI) présentent un taux de mortalité ~15 fois plus élevé que celui de la population générale (15, 21), expliqué entre autres par l'importante hausse des risques de surdose, d'infections bactériennes (p. ex. cellulite, abcès et endocardite) et d'infections virales transmises par le sang [p. ex. virus de l'hépatite C (VHC) et de l'immunodéficience humaine (VIH)] liée à l'injection (12, 13, 15, 22). Le VHC préoccupe particulièrement, puisqu'une majorité de PUDI l'auront contracté pendant la période de vie durant laquelle elles se sont injectées (17, 23, 24). En effet, le VHC se transmet de façon très efficace par le biais du partage de matériel d'injection, comportement assez fréquent malgré les risques encourus (17, 23-28). L'infection par le VHC est aussi liée à plusieurs complications dommageables, telles que la cirrhose hépatique, le cancer du foie et la mort (29-34). En 2016, l'Assemblée mondiale de la Santé (AMS) a adopté la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale*, qui vise l'élimination des hépatites comme menaces à la santé publique mondiale, et dans laquelle elle indique vouloir voir l'incidence de nouveaux cas d'infection par le VHC baisser de 80% entre 2015 et 2030 (35). Les autres ciblent spécifiques au VHC incluent une réduction de 65% des décès liés au VHC entre 2015 et 2030, le diagnostic de 90% des cas en 2030 (c. <5% en 2015) et le traitement de 80% des cas en 2030 (c. <1% en 2015) (35).

Les PUDI tendent à être surreprésentées en termes de marginalisation et discrimination, de pauvre soutien social, d'isolement, de chômage et de pauvreté (36-40). Il semble aussi qu'il soit fréquent pour elles de se retrouver en situation d'instabilité résidentielle, des études estimant respectivement à ~40% et à ~22% les proportions de PUDI s'étant récemment retrouvées dans cette situation au Canada et à l'international (17, 23, 37, 41). La communauté scientifique et les autorités de santé publique portent d'ailleurs un intérêt grandissant au « contexte de risque », ou *risk environment*, c.-à-d. à l'effet des environnements physique, social, économique et politique, exogènes à l'individu, sur son usage de drogues, ses comportements d'injection et son risque de complications physiques (42-44). C'est ainsi qu'il existe de plus en plus de preuves scientifiques soutenant qu'en plus des comportements d'injection à haut risque (partage réceptif de matériel d'injection, injection à haute fréquence) (25-27, 45-51), l'environnement dans lequel se trouvent les PUDI affecte aussi leur risque de contracter le VHC, à travers diverses variables structurelles incluant le taux de chômage, les inégalités économiques et l'accès au logement (46, 48, 52-60).

Cet intérêt pour les variables structurelles s'inscrit dans un effort pour élaborer des stratégies de prévention qui visent à modifier l'environnement dans lequel se produit l'injection pour qu'il devienne davantage favorable à la santé des PUDI (43, 44, 52).

Il est de plus en plus évident que l'association entre l'usage de drogues par injection, les comportements d'injection à haut risque et l'acquisition du VHC, ainsi que le rôle des facteurs structurels dans cette relation, sont complexes à décortiquer (43, 44, 52), entre autres en raison de l'aspect à la fois chronique et dynamique de ces variables (60-69). Notamment, il semble que plusieurs PUDI entreprennent des périodes sans injection temporaires ou à plus long terme (63-66, 70). Il est également reconnu que les PUDI tendent à suivre diverses trajectoires d'injection distinctes, incluant certaines qui sont caractérisées par une variation de la fréquence d'injection à travers le temps (63-67). Il semble, enfin, qu'il en soit tout autant pour diverses variables qui agissent à titre de facteur structurel, incluant les conditions résidentielles : il semble en effet que parmi les individus en situation d'instabilité résidentielle, plusieurs tendent à suivre des *patterns* caractérisés par une variation temporelle des conditions résidentielles (60, 64, 67-69).

Pour faire chuter l'incidence de nouveaux cas de VHC parmi les PUDI dans la prochaine décennie, il est nécessaire de développer des stratégies de prévention du VHC particulièrement efficaces. Pour y parvenir, il importe d'élargir nos connaissances relatives aux associations qui existent entre l'injection de drogues, l'acquisition du VHC et certains facteurs d'ordre structurel, en portant une attention particulière à l'aspect dynamique de ces variables qui, jusqu'à présent, a plutôt été négligé. Le premier objectif de cette thèse consiste donc à caractériser les variations temporelles de l'injection de drogues, en particulier celles prenant place sur de brèves périodes de temps, alors que le second objectif est d'évaluer leur effet sur le risque d'acquisition du VHC. En effet, les connaissances actuelles portant sur les variations temporelles de l'injection reposent essentiellement sur des observations mesurées à des intervalles relativement espacés, étalés sur plusieurs années, voire quelques décennies (63-67). Toutefois, les variations de l'injection à plus court terme sont elles aussi susceptibles d'influencer, de façon temporaire ou peut-être même à plus long terme, les comportements d'injection et le risque d'acquisition du VHC. Le troisième objectif est, quant à lui, d'examiner l'effet des variations temporelles de la stabilité résidentielle sur la fréquence d'injection. Il est en effet probable qu'un environnement physique changeant affecte aussi les comportements d'injection et, ultimement, le risque d'infection par le VHC.

Chapitre 2 : Mise en contexte et recension des écrits

2.1 L'injection de drogues : un mode d'administration risqué

L'injection de drogues, en comparaison aux autres modes d'administration, a l'avantage d'entraîner des effets qui sont, de façon générale, plus immédiats et plus puissants que les autres modes d'administration (14, 16). En revanche, cet avantage s'avère contrebalancé par plusieurs complications potentiellement graves qui peuvent menacer non seulement la santé des individus, mais également leur survie, telles que le VHC et ses nombreuses complications (12, 13, 15, 21). Il est ainsi probable que la majorité des personnes qui adoptent ce mode d'administration malgré tout présentent d'importants problèmes de contrôle, de tolérance ou de sevrage, caractéristiques notables des troubles de l'usage d'une substance (10, 14).

2.1.1 Épidémiologie de l'injection de drogues au Canada et au Québec

Au Canada, une récente étude estime à 171 900 le nombre de personnes s'étant injectées des drogues en 2016, soit l'équivalent d'environ 0,7% de la population canadienne (20). Cette analyse estime par ailleurs qu'au Québec, en 2016, 14 900 personnes utilisaient des drogues par injection, soit l'équivalent d'environ 0,3% de la population québécoise (20).

Les PUDI du Canada se distinguent de celles du reste du monde en étant plus enclines à s'identifier comme femmes (31,8–32,6% c. 20,4%), à s'être récemment retrouvées en situation d'instabilité résidentielle (38,7–41,9% c. 21,7%) et à avoir déjà été incarcérées (82,5–82,8% c. 57,9%) (17, 23). En ce qui concerne les substances les plus injectées, il semble qu'à travers le monde, l'injection d'opioïdes surpasse largement celle de stimulants (cocaïne, amphétamines), alors qu'au Canada, l'injection de stimulants (principalement la cocaïne) surpasse légèrement celle d'opioïdes (17).

Les estimations québécoises abondent dans le même sens que celles du Canada : en effet, on estime que dans la province, 24,4% des PUDI s'identifient comme femmes, 39,5 % se sont récemment retrouvées sans domicile fixe (rue, squat, refuge, foyer, etc.) et 18,5% ont récemment logé dans une chambre temporaire (hôtel, motel, pension, etc.) (23, 24). Les PUDI du Québec semblent être similaires à celles du Canada en termes de caractéristiques sociodémographiques

supplémentaires, incluant ne pas avoir terminé ses études secondaires (49,8% c. 55,7%), avoir un revenu mensuel sous les 1000\$ (53,1% c. 60,9%) et, enfin, avoir récemment été incarcérées (11,4% c. 11,5%) (24).

Lorsqu'on considère les drogues de façon individuelle, la cocaïne semble être la drogue la plus utilisée à Montréal, au Québec et au Canada, suivie des opioïdes d'ordonnance, puis de l'héroïne, de la cocaïne basée et des autres drogues (23, 24, 45, 46, 71). Il semble aussi qu'au Québec, entre 2010 et 2016, l'injection de cocaïne ait diminué de façon significative, alors que celle d'opioïdes d'ordonnance ait atteint une prévalence particulièrement élevée (24, 49). Pour ces différentes estimations, les opioïdes d'ordonnance font référence aux opioïdes qui, à la base, ont initialement été développés en tant qu'analgésiques; ceux-ci incluent la buprénorphine, la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone, la méthadone, la morphine et l'oxycodone (24, 49).

2.1.2 Histoire naturelle de l'injection de drogues

Peu de littérature fait état de l'histoire naturelle de l'injection de drogues, résultat d'un nombre limité d'études longitudinales qui suivent des individus à risque d'initiation à l'injection de drogues et ce, sur une longue période de temps (72). Parmi le peu d'études longitudinales qui recrutent et suivent des individus qui s'injectent déjà et qui caractérisent l'historique d'usage de drogues de façon rétrospective, on observe une surreprésentation des PUDI qui se sont injectées pour une période prolongée de leur vie et une sous-représentation de celles qui se sont injectées pour une période plus brève de leur vie (72). Malgré tout, ces études permettent de discerner certaines étapes notables de la période de vie durant laquelle les PUDI s'injectent des drogues.

Pour une majorité de PUDI, il semble que d'autres modes d'administration de drogues soient privilégiés pour un certain nombre d'années avant de faire une transition vers l'injection (73). Il semble que la première fois où une personne utilise des drogues par injection arrive en général à l'adolescence ou au début de la vingtaine (74). Au Canada, on estime à plus de 15% la proportion de PUDI qui se sont injectées pour la première fois avant l'âge de 16 ans (23). Plusieurs facteurs semblent favoriser l'initiation à l'injection de drogues, incluant l'instabilité résidentielle, l'engagement dans des activités génératrices de revenus qui sont illégales (p. ex. prostitution), l'usage d'héroïne et de cocaïne/cocaïne basée et la fréquentation de PUDI (75-79).

Une majorité de PUDI semblent utiliser des drogues par injection de façon plus ou moins soutenue jusqu'à la fin de la vingtaine ou au début de la trentaine, où des tentatives plus sérieuses de réduction ou de cessation sont entreprises (74). Différentes études concordent avec ce constat (64, 73, 80). À Chicago, aux États-Unis, des chercheurs ont noté que les PUDI plus âgées étaient plus enclines à réduire leur fréquence d'injection que les PUDI moins âgées (80). À Baltimore, toujours aux États-Unis, des chercheurs ont noté que la probabilité qu'ont les PUDI de s'injecter diminuait avec le temps (64). Enfin, à Chennai, en Indes, parmi un échantillon de PUDI suivies sur trois ans et dont l'âge médian était de 35 ans, plus de 90% des participants avaient cessé de s'injecter des drogues pour une période d'au moins six mois, bien que près de 25% d'entre eux avaient par la suite récidivé (73). Différents facteurs semblent être en faveur d'une cessation de l'injection de drogues pour au moins trois à six mois, selon les études, incluant avoir des activités génératrices de revenus qui sont légales, avoir des conditions résidentielles qui sont stables, être incarcéré, être sous traitement pas agonistes opioïdes (TAO), être en désintoxication, ou avoir déjà présenté une période sans injection dans le passé (53, 63, 73, 81-83).

2.1.3 Variations temporelles de l'injection de drogues

L'usage actif de drogues par injection est reconnu pour être un processus longitudinal assez dynamique, bien que seules quelques études de cohorte semblent s'être intéressées aux changements de l'injection de drogues à travers le temps (62-67). Dans la majorité de celles-ci, l'injection de drogues est mesurée en tant que variable dichotomique (injection de drogues au cours d'une période donnée, oui/non) ou bien en tant que variable continue/discrète (fréquence d'injection). Quelle que soit la façon dont l'usage de drogues par injection est mesuré, il semble que les PUDI aient tendance à suivre des trajectoires d'injection qui varient considérablement d'une personne à l'autre, bien que certains *patterns* distincts semblent exister (64, 66, 67).

D'abord, il semble qu'il soit fréquent pour plusieurs PUDI de présenter des périodes sans injection de drogues (pauses, arrêts) suivies d'une récidive (reprise) de l'injection et ce, tout au long de la période de leur vie durant laquelle elles s'injectent des drogues (63-66). Des études de cohorte sur les comportements d'injection, dont les suivis s'étendaient sur des intervalles de 8 à 20 ans, rapportent qu'entre 6% et 37% des PUDI présentaient des périodes sans injection (d'au moins trois à six mois) suivies d'une récidive de l'injection (64-66). Les périodes sans

injection peuvent être volontaires (p. ex. cesser par soi-même ou par désintoxication) ou encore forcées ou imposées (p. ex. durant une incarcération, une hospitalisation ou un contexte social ou familial non propice). De plus, les périodes sans injection peuvent faire place à l'abstinence complète de l'usage de drogues ou à une transition vers d'autres modes d'administration (13).

Ensuite, des chercheurs basés à Baltimore, aux États-Unis, ont cherché à déterminer s'il existait des *patterns* longitudinaux de cessation et de récurrence d'injection de drogues suivis par les PUDI, en faisant usage des données provenant d'une étude de cohorte prospective de PUDI suivies tous les six mois (64, 66). Pour leur première analyse, les auteurs ont utilisé les données provenant de 12 années de suivi (1988-2000; 1339 participants) et ont identifié quatre *patterns*, sélectionnés selon le nombre de périodes sans injection : 29% des participants n'ont pas cessé de s'injecter, 20% ont cessé sans récidiver, 14% ont cessé puis récidivé et, enfin, 37% ont cessé et récidivé à plusieurs reprises (66). Pour leur deuxième analyse, les chercheurs ont utilisé les données de 20 années de suivi (1988-2008; 1716 participants) et, à l'aide de la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement, ceux-ci ont identifié cinq types de trajectoires distincts : persistance de l'injection (32% de la population à l'étude), cessations et récurrences fréquentes (16%), cessation précoce (19%), cessation différée (16%) et cessation tardive (18%) (64).

Enfin, des chercheurs d'Amsterdam, aux Pays-Bas, se sont intéressés aux trajectoires de fréquence d'injection plutôt qu'à celles de cessation et de récurrence. Pour y parvenir, ils ont utilisé les données de 10 ans de suivi d'une cohorte de PUDI suivies tous les quatre à six mois (1985-2005; 740 participants) (67). À l'aide d'un modèle mixte à structure latente, les chercheurs ont identifié cinq trajectoires de fréquence d'injection distinctes : deux d'entre elles étaient stables dans le temps (injection rare ou nulle, 23%; injection quotidienne, 15%), une était caractérisée par une fréquence d'injection fluctuant constamment (19%) et, enfin, deux étaient caractérisées par une diminution de la fréquence d'injection (lente, 31%; rapide, 12%) (67).

Une limite importante des études qui portent sur les variations temporelles de l'injection de drogues est la fréquence à laquelle les observations sur l'usage de drogues par injection ont été mesurées. En effet, ces études n'ont pas comptabilisé les périodes sans injection d'une durée de moins de trois ou six mois, selon les études (63-66), ou encore les variations de la fréquence d'injection qui prennent place sur des périodes de moins de quatre mois (67). Les répercussions

potentielles, particulièrement lorsqu'il est question de l'évaluation des risques pour la santé liés à l'injection, tels que l'infection par le VHC, sont discutées en détail à la section 2.3.2.

2.1.4 Risques pour la santé associés à l'injection de drogues

L'injection de drogues est un mode d'administration à haut risque, puisqu'il est associé à de multiples complications pouvant affecter à la fois la peau et les systèmes cardiovasculaire, musculosquelettique, pulmonaire et neurologique (12, 13). Certaines des complications peuvent avoir des répercussions cliniques importantes. D'abord, l'injection répétée à un même site (p. ex. au pli du coude) peut mener à une sclérose des veines endommagées, rendre l'injection à ce site plus difficile et ainsi accroître les tentatives d'injection pour une seule dose (84). La sclérose veineuse peut alors favoriser une transition vers d'autres sites d'injection à plus haut risque de complications graves, incluant les veines jugulaires et les veines fémorales (84-86). L'utilisation à répétition d'une même aiguille/seringue peut, quant à elle, rehausser la probabilité de l'abîmer et/ou la contaminer, un mécanisme reconnu de la contraction d'infections bactériennes (84).

La pénétration de bactéries au site d'injection peut mener à différents types d'infections. Les infections de la peau et des tissus mous (cellulite, abcès) sont fréquentes chez les PUDI et sont parmi les principales raisons pour lesquelles elles visitent l'urgence et/ou sont hospitalisées (11, 84, 87-90). La contamination du sang veineux qui se rend au cœur peut, quant à elle, mener à une infection des valves cardiaques, ou endocardite (91). Les cas d'endocardite sont en hausse parmi les PUDI, ce qui est préoccupant puisque la mortalité associée est très élevée (25%–35%) (91). Enfin, les complications associées aux infections bactériennes sont nombreuses et incluent entre autres la bactériémie et le sepsis, la dissémination vers d'autres organes et, finalement, les événements thromboemboliques (87, 91, 92).

D'autres complications préoccupent non seulement sur le plan clinique, mais aussi en matière de santé publique. D'abord, les PUDI sont à plus haut risque de surdose (mortelle et non mortelle) que celles qui ne s'injectent pas, ce mode de consommation favorisant généralement une intoxication plus rapide (16). Les surdoses sont non seulement la principale cause de décès parmi les PUDI (0,62 décès par 100 p.-a.; estimation considérée comme prudente) (15), mais celles-ci se retrouvent également parmi les principales causes de décès au Canada (11,5 cas par 100 000 habitants en 2017), surpassant depuis 2016 le nombre de décès causés par les accidents

de transport (93-95). Les surdoses arrivent généralement à la suite d'une prise d'opioïdes ou de cocaïne; une surdose d'opioïdes peut notamment se manifester par une dépression respiratoire et par l'atteinte de l'état de conscience, tandis qu'une surdose de stimulants peut mener à une arythmie, à des convulsions ou à un accident vasculaire cérébral, entre autres (15, 16, 96). La probabilité qu'une surdose soit mortelle est particulièrement haute dans les semaines qui suivent une reprise de l'usage de drogues après une période d'abstinence (p. ex. à la suite d'un congé d'hôpital, d'une sortie de prison ou de l'achèvement ou l'abandon d'une désintoxication) (97-99). Effectivement, l'abstinence peut entraîner une réduction de la tolérance aux drogues et, à la rechute, une erreur de jugement de la dose (100, 101). La période entourant la rechute peut également être favorable à la célébration et au mésusage, ou encore être empreinte d'incertitude et d'instabilité, différents obstacles à l'adoption de pratiques d'injection de drogues sécuritaires et à l'utilisation de services de réduction des méfaits (56, 98, 102).

L'injection de drogues est également l'un des plus importants mécanismes d'acquisition d'infections virales transmises par le sang, incluant plus particulièrement l'infection par le VIH et l'infection par le VHC (103). Ces dernières sont contractées par le biais de matériel d'injection contaminé par contact direct ou indirect avec le sang infectieux d'autrui, incluant non seulement les aiguilles/seringues, mais aussi le reste du matériel impliqué dans la préparation des drogues par injection, p. ex. les cuillères, les filtres et l'eau (25-28). Le VHC préoccupe particulièrement les autorités de santé publique locales et internationales (35, 104, 105), puisqu'une majorité des PUDI l'auront contracté pendant la période de leur vie durant laquelle elles se sont injectées (17, 23, 24). Le VHC est aussi lié à un nombre d'années potentielles de vie perdues plus élevé que toutes autres infections au Canada, incluant le VIH (104, 106), principalement à cause des complications hépatiques associées (29-34). En Ontario, p. ex., on estime qu'entre 2005 et 2007, 8823 années potentielles de vie ont été perdues à cause du VHC, contre 5036 pour le VIH (106).

2.2 Le VHC : une infection qui touche une majorité de PUDI

Le VHC est une infection virale qui se transmet par le sang. Il s'agit plus spécifiquement d'un virus enveloppé à acide ribonucléique (ARN) simple brin, caractérisé entre autres par une réplication efficace et un taux de mutation élevé, générant une population virale génétiquement

diversifiée et en constante évolution (107, 108). Il existe au moins sept génotypes et 80 sous-types de VHC (109, 110). Plusieurs infections par différents génotypes ou différents sous-types peuvent coexister au sein d'un même individu; ces infections dites « mixtes » sont acquises soit simultanément (co-infection), soit séparément (surinfection) (111-114).

On estime que ~25% des personnes infectées par le VHC éliminent le virus de manière spontanée, alors que les autres progressent vers la forme chronique (31, 115, 116). L'infection chronique est associée à diverses complications hépatiques, telles que la cirrhose hépatique, le cancer du foie et la mort (29-34). Heureusement, celle-ci peut être traitée et guérie (30, 104, 117). Les individus qui parviennent à éliminer l'infection par le VHC, que ce soit spontanément ou par le biais d'un traitement, restent cependant à risque de réinfection, surtout si les facteurs de risque d'acquisition du VHC persistent pendant ou après avoir complété le traitement (118).

2.2.1 Épidémiologie de l'infection par le VHC

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'à travers le monde, en 2015, 1,75 million de personnes ont contracté le VHC, pour une incidence cumulée de 23,7 cas par 100 000 habitants, alors que 71 millions de personnes (1,0% de la population mondiale) étaient atteintes par la forme chronique de l'infection (présence d'ARN du VHC) (105). L'étude *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010* estime également qu'en 2005, à travers le monde, 185 millions (2,8%) de personnes avaient déjà été exposées au VHC (infection active ou passée; présence d'anticorps anti-VHC) (119).

Dans les pays développés, il semble que la majorité des nouveaux cas d'infection par le VHC se produisent chez les PUDI (105, 120-122). Au Canada, plus particulièrement, on estime que ~85% des nouvelles infections se produisent parmi cette population (88). Le VHC s'acquiert généralement par l'utilisation de matériel d'injection contaminé par le sang d'autrui (c.-à-d. par le partage réceptif de matériel d'injection) (25-28). Sa transmission sanguine explique pourquoi les individus qui utilisent des drogues intranasales, se font tatouer ou percer, travaillent dans le secteur de la santé, sont sous dialyse ou ont des relations sexuelles à haut risque sont eux aussi susceptibles de contracter le VHC, mais dans une moindre mesure (31). De plus, la transmission verticale (c.-à-d. de la mère au nouveau-né) est aussi possible (123). Enfin, avant l'instauration au Canada, au début des années 1990, du dépistage systématique des dons de sang, les individus

transfusés étaient eux aussi à risque (31). Les pratiques de soins non sanitaires restent d'ailleurs le principal mode de transmission du VHC dans les pays en développement (105, 120-122).

Au Canada, les prévalences d'infection chronique (présence d'ARN du VHC) ainsi que d'exposition au virus (présence d'anticorps anti-VHC) semblent être moins élevées par rapport aux données mondiales. L'Agence de la santé publique du Canada estime qu'en 2011, 220 697–245 987 personnes (0,6%–0,7% de la population canadienne) étaient chroniquement infectées par le VHC, tandis que 332 414 personnes (1,0%) y avaient déjà été exposées (124). Elle estime aussi que parmi les individus qui avaient déjà été exposés au VHC, 19,9% utilisaient activement des drogues par injection, 22,7% avaient un historique d'injection, 3,8% étaient incarcérés et 1,2% étaient en situation d'itinérance, mais ne s'étaient jamais injectés (124). Enfin, en ce qui a trait aux cohortes de naissance, elle estime que celle de 1955-1959 était la plus affectée (1,5%), suivie de 1950-1954 (1,3%), 1960-1964 (1,2%), 1965-1969 (1,1%) et 1970-1974 (0,8%) (124).

Au Canada, bien que la prévalence de l'infection par le VHC soit en diminution, les complications et les coûts des soins de santé rattachés, eux, sont plutôt en augmentation, résultat du vieillissement des populations les plus affectées et de la progression de leur fibrose hépatique (29, 117). Une étude de modélisation estime même qu'entre 2013 et 2035, si on ne parvient pas à améliorer la prévention du VHC et les taux de traitement, on pourrait assister à une élévation significative des cas de cirrhose compensée (hausse de 89%; ~35 000 cas en 2035), de cirrhose décompensée (augmentation de 80%; 3250 cas en 2035), de carcinome hépatocellulaire (hausse de 205%; 1910 cas en 2035) et de décès liés à l'atteinte du foie (hausse de 160%; 1665 cas en 2035) (29). Cette étude estime également que les coûts liés au VHC pourraient se voir augmenter de 60% entre 2013 et 2032 (ceux-ci pourraient se voir passer de 161,4 à 258,4 millions de dollars canadiens), en grande partie à cause des complications associées à cette infection (29).

2.2.2 Histoire naturelle et manifestations cliniques de l'infection par le VHC

La prévention de l'infection par le VHC chez les populations à risque est primordiale, puisqu'elle permet d'éviter différentes complications qui, pour les personnes atteintes, peuvent être très inconfortables (surtout lors du stade aigu ou encore lors du stade avancé de la maladie), mais surtout, très dommageables (surtout lors du stade chronique de la maladie) (31-34).

L'infection aiguë par le VHC fait référence à la présence de particules virales (ARN du VHC) dans le sang depuis moins de six mois (31). Elle est généralement peu symptomatique et passe souvent inaperçue (31). Les symptômes de l'infection aiguë sont souvent non spécifiques et similaires à ceux d'autres infections virales; ils sont parfois plus spécifiques et incluent un ictère, une urine foncée, une aversion pour la nicotine et un inconfort abdominal (31). Environ 25% des personnes infectées (15–40%, selon les sources) éliminent le virus de façon spontanée, alors que les individus restants progressent vers le stade chronique de l'infection (31, 115, 116). L'infection chronique se caractérise par une inflammation chronique et une nécrose des cellules du foie, conduisant au développement d'une fibrose hépatique (30). La progression de la fibrose hépatique occasionnée par le VHC est généralement lente et non linéaire (31, 32, 123).

Les personnes atteintes d'une infection chronique par le VHC demeurent généralement asymptomatiques jusqu'à ce qu'elles présentent des complications de leur fibrose hépatique (31, 32). On estime que 10–40% des personnes atteintes développent une cirrhose du foie après 20–30 ans (31, 32). Pour les individus atteints d'une cirrhose hépatique, le risque annuel de cirrhose décompensée (p. ex. hémorragie de varices œsophagiennes, ascite et encéphalopathie hépatique) est de 3–6%, alors que le risque annuel de carcinome hépatocellulaire (type de cancer du foie) est de 1–8% (31, 33). Ces complications sont difficiles à prédire et sont associées à des taux de mortalité élevés (32, 34). Finalement, jusqu'à 75% des personnes non traitées contre l'infection chronique par le VHC présentent des manifestations extrahépatiques, celles-ci pouvant être la raison initiale pour laquelle elles consultent un professionnel de la santé (125, 126). Notons que ces manifestations contribuent significativement au fardeau économique du VHC (127).

2.2.3 Diagnostic de l'infection par le VHC

Le diagnostic d'une infection par le VHC se fait généralement en deux étapes (128). La première consiste à détecter des anticorps anti-VHC dans le sérum du patient. Un résultat négatif (ou non réactif) permet d'exclure une infection par le VHC, alors qu'un résultat positif (réactif) permet de conclure que la personne a déjà été exposée au VHC, mais ne permet pas de distinguer une infection active d'une élimination du VHC, que ce soit spontanément ou par le biais d'un traitement (128). La deuxième étape consiste à détecter la présence de particules infectieuses (ou ARN du VHC) à l'aide d'un test moléculaire : un résultat positif permet de conclure à une

infection active, alors qu'un résultat négatif permet de conclure à une infection qui a été éliminée spontanément ou par le biais d'un traitement (128).

La détection d'anticorps anti-VHC ou d'ARN du VHC chez une personne qui n'a jamais été infectée par le VHC se définit comme une primo-infection. La détection de particules virales (ARN du VHC) après l'avirémie (test d'ARN du VHC non réactif à la suite de l'élimination du virus, que ce soit spontanément ou par le biais d'un traitement) se définit comme une récurrence; celle-ci peut consister en une réinfection par une nouvelle souche du virus, ou encore en une réactivation d'une infection latente (118). Il importe de noter que la réactivation d'une infection latente se produit généralement dans les quatre premières semaines après le traitement et que les taux de réactivation sont assez minimes (129, 130), à tel point que le terme « réinfection » est régulièrement utilisé de façon interchangeable avec le terme « récurrence » dans la littérature.

2.2.4 Traitement de l'infection par le VHC

On reconnaît de plus de plus que l'ensemble des personnes chroniquement infectées par le VHC devraient être traitées contre celui-ci (30, 104, 117). L'élimination du VHC est associée à une amélioration de la qualité de vie, à un arrêt de la progression de la fibrose hépatique, à un potentiel renversement de la cirrhose, à une réduction du recours à la transplantation hépatique et à une diminution de la mortalité (30, 31, 131-136). Un individu infecté est considéré comme guéri lorsque l'ARN du VHC n'est plus détecté dans son sang 12 semaines (ou trois mois) après avoir complété son traitement (réponse virologique soutenue, ou RVS) (30).

Pendant près de 20 ans, le traitement contre l'infection par le VHC comprenait du peg-interféron, un médicament dont les multiples effets secondaires formaient une barrière majeure à l'observance et au succès du traitement (30). Par contre, les options de traitement ont fortement changé dans la dernière décennie avec l'arrivée graduelle des antiviraux à action directe (AAD). Initialement, ceux-ci étaient offerts en combinaison avec du peg-interféron (30, 117). Toutefois, la combinaison de plusieurs AAD et l'abandon du peg-interféron ont mené à une amélioration notable de l'efficacité du traitement, de son innocuité, ainsi que de la tolérance à celui-ci (117).

Les régimes à base d'AAD sans peg-interféron sont disponibles au Canada depuis 2015 et forment maintenant la première ligne de traitement contre le VHC (104, 117). Les régimes les plus récents tendent à être simples (un seul comprimé par jour), très bien tolérés (peu d'effets

secondaires et de taux d'abandon), de courte durée (8–12 semaines), efficaces (RVS chez ~95% des patients) et agissent contre plusieurs, sinon tous les génotypes (104, 117, 118, 137-139).

2.3 Épidémiologie de l'infection par le VHC chez les PUDI

À travers le monde, on estime à 52,3% la proportion de PUDI qui ont déjà été exposées au VHC (infection présente ou passée; présence d'anticorps anti-VHC) et à 39,2% la proportion de PUDI qui sont chroniquement infectées par le VHC (présence d'ARN du VHC) (17, 140). On estime par ailleurs qu'à travers le monde, 8,5% des individus chroniquement infectés par le VHC (présence d'ARN du VHC) sont des PUDI (140). Au Canada, en comparaison, on estime que 68,0–70,6% des PUDI y ont déjà été exposées (68,4% au Québec), alors que 52,9% d'entre elles sont chroniquement infectées (17, 23, 24, 140). Enfin, on estime que 30,7% des personnes chroniquement infectées par le VHC au pays sont des PUDI (140).

Les estimations de l'incidence de primo-infection par le VHC chez les PUDI sont plutôt limitées et basées en grande partie sur des données provenant de cohortes prospectives de PUDI. Par exemple, selon des données provenant de cohortes de PUDI établies à Amsterdam, au Pays-Bas, à Baltimore et San Francisco, aux États-Unis, à Montréal, au Québec¹, et à Melbourne et Sydney, en Australie, l'incidence de primo-infection chez les PUDI, de 1986 à 2011, est estimée à 22,6 cas par 100 p.-a. (141). À Montréal, plus spécifiquement, le taux d'incidence de primo-infection chez les PUDI, de 2003 à 2011, est estimé à 23,5 cas par 100 p.-a. (141). Enfin, une étude panquébécoise estime l'incidence de primo-infection des PUDI de partout au Québec, de 1997 à 2017, à 21,0 cas par 100 p.-a., ce qui est concordant avec les estimations ci-dessus (24).

Lorsqu'on compare les incidences de primo-infection et de réinfection² chez les PUDI, une majorité d'études de cohorte prospectives et rétrospectives rapportent des taux d'incidence de réinfection qui sont inférieurs à ceux de primo-infection (129, 142-147). Une méta-analyse

¹ Les données montréalaises proviennent de l'étude *Hepatitis Cohort* (HEPCO), c.-à-d. la cohorte de PUDI avec laquelle nous répondons aux objectifs de cette thèse, plus bas.

² La plupart des études ne font pas la distinction entre le type de récurrence (réinfection ou réactivation). Par ailleurs, elles tendent à utiliser le terme « réinfection » malgré qu'il puisse s'agir d'une réactivation, entre autres parce que les taux de réactivation tendent à être négligeables par rapport aux taux de réinfection.

publiée récemment estime à 6,2 cas par 100 p.-a. le taux d'incidence de réinfection par le VHC, ce qui est significativement plus bas que ceux de primo-infection rapportés ci-dessus (147). Par ailleurs, selon cette même étude, les taux d'incidence de réinfection étaient comparables, selon que les participants ont été traités avec du peg-interféron ou avec des AAD (147).

2.3.1 Facteurs de risques de l'acquisition du VHC chez les PUDI

Différents comportements d'injection sont reconnus pour être à haut risque d'acquisition du VHC. D'abord, le principal mécanisme d'acquisition du VHC parmi les PUDI est le partage réceptif de matériel d'injection, qui inclut non seulement les aiguilles et seringues, mais aussi le reste du matériel impliqué dans la préparation des drogues (p. ex. les cuillères, les filtres et l'eau) (25-28). Ce comportement demeure assez fréquent malgré les risques encourus : dans le monde, on estime à 25,5% la proportion de PUDI qui se sont récemment injectées des drogues avec une aiguille/seringue préalablement utilisée par quelqu'un d'autre, contre 15,5–17,1% au Canada et 16,4% au Québec (17, 23, 24). De plus, on estime qu'au Canada et au Québec, respectivement, 34,5% et 25,3% des PUDI ont récemment fait usage d'autres types de matériel d'injection déjà utilisé par quelqu'un d'autre (23, 24).

Un second comportement d'injection reconnu pour rehausser le risque d'infection par le VHC est l'injection à haute fréquence (45-49, 51). Une fréquence d'injection élevée augmente les probabilités de partage de matériel d'injection et d'exposition parentérale au virus (50, 59, 148). Dans le monde, on estime à 68,1% la proportion de PUDI s'injectant au moins une fois par jour, contre 37,5% au Canada (50). Une étude de cohorte de PUDI basée à Montréal, au Québec³, a quant à elle rapporté que 16% des PUDI s'injectaient au moins une fois par jour (46). Il importe tout de même de réitérer que la cocaïne est la drogue illicite la plus utilisée au Canada, au Québec et à Montréal, suivie des opioïdes d'ordonnance (23, 24, 45, 46, 71), deux types de drogues liées à une haute fréquence d'injection (59, 71, 149-152). Effectivement, la cocaïne a une courte demi-vie et peut nécessiter une fréquence d'injection plus élevée pour en maintenir l'effet (50), alors que les opioïdes d'ordonnance peuvent nécessiter, lors de leur préparation pour l'injection, des volumes d'eau plus importants et plusieurs injections pour une seule dose (24).

³ Les données montréalaises proviennent de l'étude *Hepatitis Cohort* (HEPCO), c.-à-d. la cohorte de PUDI avec laquelle nous répondrons aux objectifs de cette thèse, plus bas.

Il semble qu'en plus de ces comportements d'injection à haut risque, diverses variables aient aussi été identifiées comme facteurs de risque de l'acquisition du VHC. En effet, il semble que les PUDI d'âge moins avancé (153), qui s'identifient comme femmes (48, 56, 57, 153, 154), qui s'engagent dans des activités génératrices de revenus qui sont illégales (p. ex. prostitution) (48), qui ont des conditions résidentielles qui sont instables (45, 55), qui sont incarcérées (45, 46, 56) ou bien qui s'injectent de l'héroïne (47, 48, 55, 153), des opioïdes d'ordonnance (45, 46, 49), de la cocaïne (45, 46, 48, 49, 55, 153) ou des amphétamines (55, 153) soient à plus haut risque d'infection par le VHC que celles qui ne présentent pas ces caractéristiques.

2.3.2 Variations temporelles de l'injection et risque d'acquisition du VHC

Il était question, à la section 2.1.3, des variations temporelles de l'injection de drogues. En effet, il semble qu'il soit fréquent pour plusieurs PUDI de s'engager, pendant la période de leur vie durant laquelle elles s'injectent des drogues, dans des périodes sans injection qui sont suivies d'une récurrence de celle-ci (63-66). Il semble par ailleurs que les PUDI aient tendance à suivre des trajectoires d'injection qui peuvent varier significativement à travers le temps et d'une personne à l'autre (64, 66, 67). Pourtant, peu d'études semblent s'être intéressées aux variations de l'injection à travers le temps, comparativement à la stabilité de celle-ci, en tant que potentiels prédicteurs de l'acquisition du VHC (47, 67).

Premièrement, parmi une cohorte de jeunes PUDI basée à San Francisco, aux États-Unis, des chercheurs ont noté que celles qui ont présenté une période sans injection d'au moins trois mois étaient 69% moins à risque de contracter le VHC que celles qui n'ont pas cessé de s'injecter pour au moins trois mois (47). Cette investigation, tout comme la plupart des études qui évaluent et caractérisent les périodes sans injection, portent sur des périodes d'une durée d'au moins trois à six mois (47, 64-66). Les périodes sans injection peuvent bien sûr faire place à une abstinence complète de l'usage de drogues; il est d'ailleurs intéressant de noter que pour qu'une personne ayant un trouble de l'usage d'une substance soit considérée comme en rémission selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition (DSM-5)*, celle-ci doit ne pas avoir consommé cette substance de manière problématique depuis au moins trois mois (10), souvent par l'entremise d'une abstinence complète. Les périodes sans injection peuvent toutefois aussi faire place à une transition de l'injection vers d'autres modes d'administration de drogues, tels

que l'ingestion, l'inhalation et/ou l'aspiration par le nez (13). Des chercheurs à New York, aux États-Unis, ont conduit une étude transversale parmi des individus utilisant des drogues de façon active, mais ayant cessé de s'injecter depuis au moins six mois, afin d'évaluer les raisons pour lesquelles ils ont fait une transition vers d'autres modes d'administration : 44% ont dit tenter de se protéger contre les complications liées à l'injection (p. ex. surdoses, infections bactériennes et infections par le VIH/VHC), alors que 45% ont dit vouloir éviter les désagréments causés par l'injection (p. ex. sclérose veineuse, difficulté à obtenir du matériel d'injection stérile, aversion pour les aiguilles/seringues et perte d'intérêt) (13). Il semble donc, *a priori*, que l'élaboration de stratégies de prévention de la transmission du VHC qui promeuvent l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection (ou « pauses d'injection ») soit une avenue prometteuse (47).

Il importe cependant de noter que les PUDI sont fréquemment exposées à des situations qui les empêchent de s'injecter pour des périodes de plus courte durée, notamment dans le cadre d'un épisode d'incarcération, d'hospitalisation ou de désintoxication (11, 17, 23, 24, 84, 87-90, 155, 156), trois situations reconnues pour rehausser significativement le risque de surdoses dans les semaines suivant la récidive (97-99). Certains auteurs suggèrent que la récidive peut se faire dans un contexte qui est favorable à la célébration et au mésusage, ou bien empreint d'incertitude et d'instabilité, conditions qui peuvent faire obstacle à l'adoption de pratiques d'injection plus sécuritaires et à l'utilisation des services de réduction des méfaits (56, 98, 102). Il semble donc possible que les périodes sans injection, particulièrement celles de courte durée (c.-à-d. moins de trois mois), puissent favoriser l'acquisition du VHC, au lieu de la prévenir (56). En définitive, il semble qu'il soit nécessaire de mieux comprendre l'effet des courtes périodes sans injection sur le risque d'acquisition du VHC avant de développer des stratégies qui en font la promotion.

Deuxièmement, comme mentionné plus haut, l'injection à haute fréquence est associée à une hausse du risque d'acquisition du VHC (45-49, 51), suggérant *a priori* que l'élaboration de stratégies de prévention du VHC cherchant à réduire la fréquence d'injection soit une autre avenue à considérer. Il importe toutefois de noter que dans les études qui font la démonstration de cette relation (45-49), le risque d'acquisition du VHC est généralement examiné en fonction de la fréquence d'injection récente, sans tenir compte que la fréquence d'injection mesurée peut s'inscrire soit dans un *pattern* de stabilité de la fréquence à travers le temps, soit dans un *pattern* de changement. À notre connaissance, seule une étude semble avoir évalué le risque d'infection

par le VHC en fonction des trajectoires de fréquence d'injection suivies par les PUDI (67). On se souvient que des chercheurs d'Amsterdam, aux Pays-Bas ont identifié, à l'aide de données de 10 ans de suivi d'une cohorte de PUDI évaluées tous les quatre à six mois (740 participants), cinq trajectoires de fréquence d'injection distinctes, dont deux qui demeuraient stables à travers le temps (injection rare/nulle, injection quotidienne), une qui était caractérisée par une fréquence d'injection fluctuant constamment et, enfin, deux qui étaient caractérisées par une réduction de la fréquence d'injection (lente, rapide) (67). L'analyse sur l'association entre ces trajectoires et le risque d'infection par le VHC s'est toutefois avérée non concluante en raison, notamment, d'un petit échantillon de participants qui n'étaient pas infectés par le VHC à l'entrée dans l'étude (123 participants) et de la faible puissance statistique qui en a résulté (66). Somme toute, l'effet des variations temporelles de la fréquence d'injection sur le risque d'acquisition du VHC reste largement méconnu; une réponse à cette question pourrait sans doute aider à mieux comprendre les circonstances qui affectent le risque d'infection par le VHC et à développer des stratégies de prévention du VHC adaptées à la façon dont la fréquence d'injection évolue à travers le temps.

2.3.3 Contexte de risque, conditions résidentielles et acquisition du VHC

Le contexte de risque réfère à l'effet des environnements physique, social, économique et politique, exogènes à la personne, sur son usage de drogues, ses comportements d'injection et son risque de complications physiques, incluant l'infection par le VHC (42-44). Les variables structurelles qui définissent le contexte de risque sont nombreuses et peuvent inclure l'accès au logement et la disponibilité de logements sociaux ou subventionnés, le chômage et l'accès à des emplois à bas seuil, l'accès à du matériel d'injection stérile et à des endroits où s'injecter, l'accès aux différents types de traitements de dépendance, la présence policière et le système judiciaire pénal, pour ne nommer que ceux-là (43, 44). Cet intérêt pour le contexte de risque s'inscrit dans un effort pour tenir pour responsables non seulement les individus eux-mêmes, mais aussi les institutions sociales et politiques, des méfaits occasionnés par l'injection de drogues, de même que de la mise en place de mesures visant à les prévenir (43).

Jusqu'à présent, les stratégies de prévention des risques associés à l'injection de drogues, qui seront présentées plus en détail à la section 2.4, sont principalement axées sur la promotion d'actions individuelles ciblant directement l'usage de drogues et l'adoption de comportements

d'injection plus sécuritaires (43, 44, 52, 157, 158). Cependant, ces interventions ne s'attaquent pas nécessairement aux variables structurelles ayant initialement mené les PUDI à adopter des comportements d'injection problématiques. Parmi celles-ci, les conditions résidentielles captent notre attention pour plusieurs raisons. D'abord, l'instabilité résidentielle est une problématique fréquemment rencontrée par plusieurs PUDI : on estime en effet qu'au Canada, 38,7–41,9% des PUDI se sont récemment retrouvées en situation d'instabilité résidentielle, contre 21,7% dans le monde (17, 23). On estime par ailleurs qu'au Québec, 39,5 % des PUDI ont récemment été sans domicile fixe (rue, squat, refuge, foyer, etc.), alors que 18,5% ont récemment logé dans une chambre temporaire (hôtel, motel, pension, etc.) (23, 24). Notons que l'instabilité résidentielle fait référence aux conditions résidentielles ne répondant pas aux normes minimales acceptables en termes de commodités et de sécurité du logement (p. ex. accès à une chambre à coucher, un salon, une cuisine et une salle de bain, accompagné d'une sécurité d'occupation garantie par un bail) (159, 160). Celle-ci inclut les milieux d'hébergement transitoires (p. ex. chambre d'hôtel ou de motel, maison de chambres, pension, refuge) et les lieux qui ne sont pas prévus à cet effet (p. ex. abribus, station d'autobus, station de métro, parc, voiture, rue/ruelle) (37, 159-165).

Ensuite, les PUDI en situation d'instabilité résidentielle sont parmi les personnes les plus socialement discriminées et socioéconomiquement désavantagées (38, 166). Elles sont à risque plus élevé de chômage (164, 167) et d'incarcération (161, 167) que celles ayant des conditions résidentielles stables. Elles sont aussi plus enclines à souffrir de troubles de santé mentale (167) et à être victimes de violence (168). L'instabilité résidentielle semble être associée à une hausse des comportements d'injection à haut risque, particulièrement le partage de matériel d'injection (161, 169, 170), et à une diminution de l'accès aux traitements de dépendance (171, 172) et à ceux contre le VIH et le VHC (173, 174). Enfin, les PUDI en situation d'instabilité résidentielle, en comparaison à celles dont les conditions résidentielles sont stables, sont à plus haut risque de surdoses (175-178), d'infections par le VIH et le VHC (58, 173, 179) et de mortalité (180, 181).

Ces données sont, bien entendu, très préoccupantes et suggèrent qu'il faille améliorer les conditions résidentielles des PUDI (165). L'amélioration des conditions résidentielles des PUDI peut se faire entre autres par le biais d'interventions politiques et sociales régissant l'intégration de logements abordables dans les nouveaux développements résidentiels, l'accès des PUDI aux logements sociaux ou subventionnés, ou encore le développement de logements supervisés ou

avec services de soutien qui sont adaptés aux besoins des PUDI (43, 165, 182-184). Cependant, les répercussions de l'amélioration des conditions résidentielles sur l'usage de drogues illicites, les comportements d'injection à haut risque et le risque d'acquisition du VHC demeurent malgré tout très peu documentées, et celles-ci méritent de faire l'objet d'investigations supplémentaires avant l'implantation de ce genre d'intervention, du moins pour ces motifs spécifiques.

2.3.4 Relation entre l'instabilité résidentielle et l'injection de drogues

L'instabilité résidentielle est un problème affectant davantage les individus qui utilisent des drogues en se les injectant que celles qui ne se les injectent pas (165, 185). Il semble en effet que l'instabilité résidentielle favorise la transition vers l'injection de drogues illicites. D'abord, deux cohortes canadiennes de jeunes de la rue (une à Montréal, au Québec, l'autre à Vancouver, en Colombie-Britannique) ont démontré que l'itinérance favorisait un premier usage de drogues par injection (77, 79), alors qu'une étude transversale conduite parmi des PUDI en Australie a démontré qu'elle favorisait l'initiation précoce à l'injection (12–16 ans c. 17–24 ans) (186). Du côté d'une cohorte de PUDI à Baltimore, aux États-Unis, parmi celles ayant cessé de s'injecter, celles en situation d'itinérance étaient plus enclines à récidiver (169); elles avaient aussi pris plus de temps avant de cesser de s'injecter, de même qu'eu tendance à récidiver plus rapidement (81). Finalement, parmi une cohorte de PUDI à Chennai, en Inde, celles en situation d'itinérance étaient moins enclines à cesser de s'injecter, de même que plus enclines à récidiver (73).

Nos connaissances sur l'association entre l'instabilité résidentielle et le partage réceptif de matériel d'injection sont fondées en grande partie sur des études qualitatives (42, 187-189). D'abord, les situations économique et matérielle très limitées des PUDI en situation d'instabilité résidentielle semblent les amener à devoir partager, entre individus utilisateurs, leurs provisions de drogues et de matériel d'injection (187). Cette situation précaire semble aussi augmenter le risque qu'elles présentent des symptômes de sevrage par pénurie de drogues et que, lorsqu'elles parviennent finalement à s'en procurer, elles utilisent le matériel d'injection qu'elles ont sous la main, même s'il a déjà été utilisé par quelqu'un ou provient d'un contenant d'objets tranchants souillés (187). Ensuite, l'instabilité résidentielle semble être liée à une hausse du harcèlement et de l'intimidation, où l'intimidateur peut notamment forcer l'intimidé à lui acheter des drogues ou du matériel d'injection souillé, ou à s'injecter avec du matériel déjà utilisé (42). Finalement,

l'instabilité résidentielle est reconnue pour mener les PUDI à devoir s'injecter dans des endroits publics (p. ex. des édifices abandonnés, des ruelles, dans des buissons ou sous des ponts), faute d'accès à des endroits privés et sécuritaires où ils peuvent s'injecter dans un délai raisonnable (42, 46, 187, 190-193). L'injection en public semble elle-même rehausser la crainte des PUDI d'être coincées ou interceptées par des passants ou par la police, ou bien d'être volées et/ou de se faire battre par un pair, toutes des situations pouvant mener à une injection précipitée et pour laquelle les pratiques d'injection sécuritaires tendent à être mises de côté (42, 187-189).

La relation entre l'instabilité résidentielle et la fréquence d'injection semble être encore moins bien comprise et documentée. L'instabilité résidentielle, comme la fréquence d'injection, est dynamique, et pour plusieurs des personnes se retrouvant dans cette situation, les conditions résidentielles peuvent changer significativement dans le temps (60, 67-69). Des investigations menées auprès d'échantillons de jeunes en situation d'itinérance suivis sur quelques années ont permis d'identifier diverses trajectoires de stabilité résidentielle distinctes par le biais d'analyses de classes latentes pour courbes de croissance. D'abord, à Montréal, au Québec, parmi de jeunes itinérants âgés de 18–25 ans suivis trimestriellement, cinq trajectoires de stabilité résidentielle distinctes ont été identifiées : stabilisation lente (18%), intermédiaire (16%), rapide (19%) ou immédiate (28%) des conditions résidentielles, ou variation constante de celles-ci (20%) (68). Ensuite, en Californie, aux États-Unis, parmi de jeunes itinérants âgés de 14–24 ans en situation d'itinérance suivis trimestriellement, trois trajectoires ont été identifiées: stabilité résidentielle persistante (41%), stabilisation à court terme (20%) et instabilité persistante (39%) (69). Enfin, il semble qu'une seule étude, publiée récemment⁴, se soit intéressée à l'évolution des conditions résidentielles chez les PUDI plus spécifiquement (60). En effet, des chercheurs établis à San Francisco, aux États-Unis, ont utilisé des données d'une étude de cohorte prospective de jeunes PUDI suivies tous les trois mois (suivies pour une durée médiane de neuf mois; 712 participants) dans l'objectif de déterminer les proportions de l'échantillon ayant : (i) maintenu des conditions résidentielles stables (11%); (ii) effectué au moins une transition de la stabilité vers l'instabilité résidentielle, ou vice versa (47%); et, enfin, (iii) maintenu des conditions résidentielles instables (42%) (60). Il importe de mentionner que pour cette étude, les types de trajectoires de stabilité

⁴ Cette étude a été publiée en décembre 2020, près d'un an après la publication de notre article sur les trajectoires de stabilité résidentielle chez les PUDI, qui fait l'objet du chapitre 6.

résidentielle étaient prédéterminés par les auteurs, c.-à-d. que ce ne sont pas les données qui ont servi à déterminer ni le nombre de trajectoires, ni la forme de celles-ci (60).

Comme l'instabilité résidentielle est associée au partage réceptif de matériel d'injection (161, 169, 170), il est possible que la détérioration des conditions résidentielles s'accompagne également d'une augmentation des autres comportements d'injection à haut risque, notamment l'injection de drogues à haute fréquence. À la lumière des données qualitatives sur l'association entre l'instabilité résidentielle et le partage réceptif de matériel d'injection, présentées plus haut (42, 187-189), il est aussi possible que l'injection de fractions de doses de drogues, à cause de provisions limitées, entraîne un besoin de s'injecter plus fréquemment pour maintenir l'effet ou soulager le sevrage. À l'inverse, les provisions plus limitées de drogues et de matériel d'injection pourraient aussi empêcher les PUDI dont les conditions résidentielles se détériorent de s'injecter à haute fréquence. Par ailleurs, il est possible que la détérioration des conditions résidentielles fasse de l'acquisition et de l'usage de drogues une priorité moindre par rapport à la recherche d'un nouveau logement, et qu'elle s'accompagne d'une diminution de la fréquence d'injection. Au bout du compte, les hypothèses sont multiples, et une meilleure compréhension des relations entre les variations temporelles de la stabilité résidentielle et celles de la fréquence d'injection pourrait aider à l'élaboration de stratégies et d'interventions visant à améliorer l'environnement physique des PUDI pour qu'il devienne moins favorable à l'acquisition du VHC.

2.4 Principales stratégies de prévention du VHC chez les PUDI

Dans le but d'éliminer l'hépatite virale en tant que menace à la santé publique mondiale, l'AMS s'est fixée différents objectifs, dont une réduction de 80% de l'incidence de nouveaux cas d'infection par le VHC entre 2015 et 2030 (35). Les stratégies et les interventions de santé publique visant à prévenir les nouvelles infections par le VHC chez les PUDI reposent en grande majorité sur les services de réduction des méfaits et leur effet sur les comportements d'injection, soit le partage réceptif de matériel d'injection et l'injection de drogues à haute fréquence (59, 194, 195). Des stratégies supplémentaires sont aussi à l'étude, incluant l'élaboration d'un vaccin contre le VHC et le traitement contre le VHC comme méthode de prévention, ou *treatment as prevention* (110, 139, 196-203). Il faut enfin noter que peu d'interventions d'ordre structurel,

outre celles qui cherchent à améliorer l'accès aux services de réduction des méfaits et leur niveau de couverture, semblent avoir été développées et éprouvées pour aider à la prévention du VHC.

2.4.1 Réduction des méfaits associés à l'injection de drogues

La réduction des méfaits se définit par l'ensemble des stratégies, des interventions, des programmes et des politiques visant à minimiser les impacts sanitaires, sociaux et économiques liés à l'usage de drogues par injection sur les plans individuel, communautaire et sociétal (59). Certaines interventions sont spécifiques à l'injection, telles que les centres d'accès au matériel d'injection (CAMI), les services d'injection supervisée (SIS) et les interventions qui sont basées sur l'information, l'éducation et le counseling (IEC), tandis que d'autres, telles que les TAO et les thérapies par désintoxication, ciblent l'usage de drogues, que celui-ci se fasse par injection ou non (54, 59). Notons par ailleurs que l'implication de pairs-aidants, c.-à-d. de personnes ayant un historique d'usage et/ou d'injection de drogues, est fréquente lors de l'élaboration et la mise en place de stratégies de réduction des méfaits, et ceux-ci y jouent un rôle souvent central (204).

Les CAMI ont pour objectif de distribuer des aiguilles/seringues stériles (et parfois tout le matériel impliqué dans l'injection) afin de minimiser l'utilisation de matériel contaminé et/ou abîmé et de prévenir les infections virales et bactériennes liées à l'injection (54, 59). Les CAMI sont offerts par le biais de divers services, incluant des sites fixes d'organismes communautaires, certaines pharmacies, des établissements de soins de santé, des réseaux de pairs, des machines distributrices, etc. (54). Les PUDI qui fréquentent les CAMI peuvent, selon le type de modèle, interagir avec des intervenants et être orientées vers des services de soins de santé, de traitement de dépendance ou de soutien social, au besoin (54, 59). Le rôle des CAMI n'est cependant pas nécessairement de réduire la quantité de drogue consommée ou la fréquence d'injection (59). D'ailleurs, comme prévu, il est démontré que les CAMI sont efficaces pour réduire le partage de matériel d'injection, tandis que leur effet sur la fréquence d'injection semble être plutôt limité (59, 80, 194, 205-207). Cette potentielle absence d'effet des CAMI sur la fréquence d'injection, jumelée à une haute transmissibilité du VHC par le biais de matériel d'injection autre que les aiguilles/seringues (25-27, 194), pourrait expliquer, en partie, pourquoi les CAMI n'ont pas été démontrés comme efficaces pour prévenir le VHC en Amérique du Nord (54, 194, 208).

Les SIS offrent aux PUDI un milieu sécuritaire pour s'injecter des drogues et ce, avec du matériel d'injection stérile (59). À Montréal, des SIS sont en place seulement depuis 2017 (209). L'injection y est supervisée par du personnel qualifié, dont le rôle est d'aider les PUDI à s'injecter de façon sécuritaire et d'intervenir rapidement dans l'éventualité d'une surdose (59). Les SIS ont pour objectif principal de prévenir les surdoses mortelles, mais elles visent aussi à prévenir les infections virales et bactériennes (16, 59, 209). Comme pour les CAMI, les PUDI qui fréquentent les SIS peuvent interagir avec des intervenants et être orientées, au besoin, vers des services complémentaires (209). Un nombre grandissant d'études soutiennent l'efficacité des SIS pour prévenir le partage réceptif de matériel d'injection, bien que l'effet de ceux-ci sur la fréquence d'injection paraisse limité (194, 210, 211). Finalement, il semble qu'il existe très peu de données concernant l'effet des SIS sur la prévention du VHC (194).

Il existe divers modèles d'intervention basés sur l'IEC axés sur des méthodes d'injection hygiéniques et sécuritaires (194). De plus en plus de preuves soutiennent l'IEC comme stratégie de prévention du partage de matériel d'injection, bien que son efficacité contre le VHC demeure peu documentée et peu convaincante (194, 195, 212). En France, notamment, une intervention basée sur l'IEC a entraîné une réduction significative du risque de partage de matériel d'injection à six mois postintervention (213). Cette intervention consistait à observer la personne quand elle s'injecte, à analyser sa méthode d'injection, à identifier les pratiques plus risquées, à enseigner des méthodes plus sécuritaires, à discuter avec la personne et à répondre à ses questions (213).

Les TAO consistent à prendre, généralement quotidiennement, un médicament qui agit sur les récepteurs opioïdes, afin de prévenir les symptômes de sevrage et de désir impérieux, ou *craving*, jusqu'à la prochaine dose (214). L'objectif ultime est de réduire au maximum l'usage d'opioïdes et les méfaits qui lui sont associés (59). Au Canada, la buprénorphine/naloxone et la méthadone sont respectivement la première et la deuxième ligne de traitement pharmacologique du trouble de l'usage d'opioïdes (214, 215). Il est largement reconnu que les TAO réduisent le risque de partage de matériel d'injection et la fréquence d'injection (54, 59, 80, 194, 205-207). Ils semblent par ailleurs être la seule stratégie de réduction des méfaits qui ait été démontrée comme efficace pour réduire la transmission du VHC en Amérique du Nord (54, 56, 194). Une revue systématique Cochrane rapporte que l'engagement dans un TAO réduit de 50% le risque

d'acquisition du VHC, alors que cette réduction est de 74% quand les TAO sont combinés à une couverture élevée de CAMI (c.-à.-d. ~100% des aiguilles/seringues utilisées sont stériles) (54).

Il ne semble pas y avoir d'option pharmacologique équivalente pour le traitement des troubles de l'usage de stimulants. Différentes revues systématiques Cochrane ont révélé que les preuves étaient insuffisantes pour appuyer les agonistes dopaminergiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques et les antipsychotiques comme traitements de substitution (216-219). Une autre revue systématique rapporte des résultats un peu plus prometteurs, mais malgré tout assez mitigés, concernant les traitements par psychostimulants : certaines études rapportaient des taux d'abstinence plus élevés pour les participants traités avec des psychostimulants en comparaison à ceux traités avec un placebo, quoique les taux de rétention n'étaient pas meilleurs (220).

En théorie, l'abstinence est la stratégie idéale pour prévenir tous les méfaits associés à l'usage de drogues, et celle-ci peut être atteinte à l'aide d'une thérapie par désintoxication. Les traitements de dépendance reposent d'ailleurs sur la désintoxication de courte durée pour une majorité de juridictions nord-américaines (155, 156). La désintoxication se fait par le biais de schémas posologiques à doses décroissantes de médicaments agonistes et/ou visant à réduire les symptômes de sevrage (214). Une étude conduite aux États-Unis note une diminution du partage de matériel d'injection et de la fréquence d'injection pour au moins six mois après une thérapie par désintoxication, comparativement à avant celle-ci (221).

Cependant, les thérapies par désintoxication, comparativement aux TAO, sont associées à des taux élevés d'abandon et de rechute (214, 222, 223). Elle augmentent également le risque de surdose, surtout dans les semaines suivant une rechute (99). C'est d'ailleurs pour ces raisons qu'au Canada, il est maintenant déconseillé de procéder à une désintoxication pour le traitement du trouble de l'usage d'opioïdes (214). Enfin, il est intéressant de noter qu'une étude de cohorte de PUDI aux États-Unis rapporte une hausse non significative du risque d'acquisition du VHC à la suite d'une désintoxication, suggérant à nouveau que la désintoxication peut engendrer des problèmes de sécurité (56), quoique cette association mérite d'être investiguée davantage.

2.4.2 Vaccin contre le VHC

Aucun vaccin n'est actuellement disponible pour prévenir l'infection par le VHC ou la progression vers sa forme chronique (110, 224). Des études de modélisation ont démontré qu'un

vaccin, même si son efficacité n'est que modeste, pourrait aider à la prévention du VHC et à son élimination (110, 196, 197). Un vaccin serait particulièrement utile pour les populations ayant des facteurs de risque qui persistent (p. ex. PUDI, personnes ayant des relations sexuelles à haut risque, travailleurs de la santé, etc.) et celles qui ont un accès limité aux services de réduction des méfaits, au dépistage de l'infection par le VHC, ou bien au traitement contre celle-ci (p. ex. personnes ayant un faible revenu, en situation d'instabilité résidentielle ou habitant une région éloignée) (110, 225-227). Quelques vaccins font présentement l'objet d'essais cliniques sur des sujets humains (224, 228-230). Ceux-ci induisent des réponses immunitaires considérables chez les chimpanzés et les volontaires sains (224, 228-230). Il est cependant incertain qu'ils puissent assurer une protection lors d'expositions réelles (224).

2.4.3 Traitement contre le VHC comme méthode de prévention

L'objectif du traitement contre le VHC comme méthode de prévention est de traiter un nombre suffisant de PUDI infectées, dans un milieu donné, pour y réduire de façon significative la transmission du VHC (139). Divers éléments sont nécessaires pour que cette stratégie puisse fonctionner, incluant : des taux de dépistage et de diagnostic élevés, particulièrement parmi les populations les plus marginalisées; des traitements accessibles, rentables et associés à une bonne observance; et une couverture adéquate des stratégies de réduction des méfaits, afin de réduire à la fois la prévalence prétraitement et le risque de réinfection (139, 231). L'engouement pour cette stratégie a significativement rehaussé depuis l'apparition des AAD (139).

Un nombre restreint, mais grandissant, d'études empiriques et d'études de modélisation sont optimistes face à la faisabilité du traitement comme méthode de prévention (139, 198-203). Le Réseau canadien sur l'hépatite C estime que, si on parvient à traiter 12 000 individus infectés par année (soit le nombre de cas traités en 2017 au Canada), on pourrait assister à une réduction significative des nouveaux cas d'infection, ainsi qu'une réduction de 70% des cas d'insuffisance hépatique et de décès associés au VHC (104). Par ailleurs, si on arrive à augmenter ce nombre à 17 000, on pourrait potentiellement rencontrer les cibles d'élimination fixées par l'AMS avant 2030 (104). Les chances que ces scénarios se produisent sont cependant plutôt minces si on ne change pas la manière dont on identifie les cas : plus la prévalence de personnes infectées par le

VHC diminuera, plus il sera difficile de trouver celles qui ont été laissées pour compte jusque-là, notamment les PUDI en situation d'instabilité résidentielle (104).

2.5 Synthèse et lacunes que nous souhaitons combler

On estime que 15,6 millions d'individus à travers le monde s'injectent des drogues, dont 171 900 Canadiens et 14 900 Québécois (17, 20). L'injection de drogues est risquée : on estime que les PUDI ont un taux de mortalité ~15 fois plus élevé que celui la population générale, entre autres à cause des nombreuses complications associées à ce mode d'administration (12, 13, 15, 21), telles que les surdoses et les infections par le VIH et par le VHC (17, 23-28). Les PUDI tendent aussi à être davantage marginalisées et discriminées, socialement et économiquement précaires, ainsi qu'instables au niveau des conditions résidentielles (17, 23, 36-41), des facteurs pouvant également contribuer à la morbidité et à la mortalité parmi cette population.

Les communautés médicales et les autorités de santé publique locales et internationales sont particulièrement préoccupées par l'acquisition du VHC chez les PUDI (35, 104, 105). En effet, la plupart des PUDI auront contracté le VHC pendant la période de leur vie durant laquelle elles se sont injectées : au Canada, 68,0–70,6% y ont déjà été exposées (infection active, passée) et 52,9% sont infectées de manière active (17, 23, 140). Le VHC est associé à une perte d'années potentielles de vie plus importante que toutes autres maladies infectieuses au Canada (104, 106), entre autres à cause des complications hépatiques qui lui sont associées, telles que la cirrhose hépatique, le carcinome hépatocellulaire et la mort (29-34). Le VHC, contrairement à la majorité des infections virales chroniques, peut être éliminé par le biais de traitements à la fois bien tolérés et très efficaces, l'arrivée des AAD dans la dernière décennie ayant révolutionné sa prise en charge (104, 117). Il semble néanmoins que seule une minorité des PUDI infectées finissent par entreprendre un traitement (232).

Le principal mécanisme d'acquisition du VHC chez les PUDI est le partage réceptif de matériel d'injection, incluant les aiguilles/seringues, de même que le reste du matériel impliqué dans l'injection de drogues (25-28). Au Canada, 15,5–17,1%, des PUDI se seraient récemment injectées avec une aiguille/seringue déjà utilisée par autrui, alors que 34,5% auraient récemment

fait usage d'autres types de matériel d'injection déjà utilisés par quelqu'un d'autre (17, 23). Un deuxième comportement reconnu pour rehausser le risque d'infection par le VHC est l'injection à haute fréquence (45-49, 51), qui semble aussi être assez répandu : on estime notamment qu'au Canada, la proportion de PUDI qui s'injectent au moins quotidiennement est de 37,5% (50).

Un facteur qui semble avoir jusqu'à maintenant été négligé dans l'appréciation du risque d'infection par le VHC est l'aspect dynamique de l'injection. Il semble effectivement que pour plusieurs PUDI, l'usage actif de drogues par injection varie significativement à travers le temps, entre autres par le biais de périodes sans injection ou encore de changements dans la fréquence d'injection (62-67). Une étude américaine suggère que les PUDI qui présentent une période sans injection d'au moins trois mois sont à moins haut risque d'acquisition du VHC que celles qui s'injectent sans interruption (47). L'effet des périodes sans injection plus brèves est cependant incertain : les études portant sur les périodes sans injection tendent en effet à ne comptabiliser que les interruptions d'au moins trois mois (47, 64-66), celles plus brèves ne correspondant pas nécessairement à la définition habituelle de « rémission » (10). Par ailleurs, une étude conduite aux Pays-Bas parmi des PUDI suivies tous les quatre à six mois pendant une décennie suggère que les PUDI tendent à suivre différents types de trajectoires d'injection, dont certaines qui sont caractérisées par une stabilité de la fréquence d'injection et d'autres, par une variation de celle-ci à travers le temps (67); l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection et le risque d'acquisition du VHC s'est cependant avérée non concluante en raison d'un échantillon et d'une puissance statistique insuffisants (67). Dans cette étude, les fluctuations de fréquence d'injection à plus court terme n'ont pas non plus été considérées, bien qu'il ne soit pas du tout exclu qu'elles puissent affecter, temporairement ou à plus long terme, le risque d'acquisition du VHC.

Enfin, on semble reconnaître de plus en plus que le contexte de risque (environnements physique, social, économique et politique) exerce une influence significative sur l'adoption de comportements d'injection à haut risque et, ultimement, sur le risque d'acquisition du VHC (42-44). Il est d'ailleurs démontré que les PUDI en situation d'instabilité résidentielle sont à plus haut risque de partage réceptif de matériel d'injection et d'infection par le VHC (58, 60, 161, 169, 170). Ceci est préoccupant, puisque l'instabilité résidentielle affecte une large proportion de PUDI : on estime qu'au Canada, 38,7–41,9% des PUDI se sont récemment retrouvées en situation d'instabilité résidentielle (17, 23). L'effet de l'instabilité résidentielle sur la fréquence

d'injection reste toutefois peu documenté. En effet, la relation entre ces deux variables peut être complexe à décortiquer puisque l'instabilité résidentielle, comme la fréquence d'injection, est une variable dynamique et pouvant changer de manière significative dans le temps (60, 67-69).

La prévention du VHC chez les PUDI est une priorité pour les autorités de santé publique locales et mondiales (35, 104, 105). L'AMS souhaite d'ailleurs que l'incidence de nouveaux cas d'infection par le VHC diminue de 80% entre 2015 et 2030 (35). La majorité des stratégies de prévention du VHC reposent actuellement sur les services de réduction des méfaits (CAMI, SIS, IEC et TAO), tous axés sur le changement des comportements en matière d'usage et d'injection de drogues (59, 194, 195). Pris individuellement, les CAMI, les SIS et l'IEC sont associés à une baisse du partage de matériel d'injection, alors que leur effet sur la fréquence d'injection semble incertain; ceci peut peut-être expliquer, du moins en partie, leur efficacité jusqu'ici assez limitée contre l'acquisition du VHC (59, 80, 194, 205-207, 210, 211, 213). En revanche, les TAO sont éprouvés pour réduire à la fois le partage de matériel d'injection et la fréquence d'injection (54, 59, 80, 194, 205-207). Il semble d'ailleurs que les TAO soient la seule des stratégies de réduction des méfaits éprouvée contre l'infection par le VHC en Amérique du Nord (54, 56, 194), quoique son efficacité augmente lorsque combinée à une couverture élevée des CAMI (54). Cependant, l'injection de cocaïne semble être préférée à celle d'opioïdes à plusieurs endroits dans le monde, incluant au Canada (23, 24, 45, 46, 71), limitant l'effet que les TAO peuvent avoir contre la transmission du VHC dans ces contextes. Au final, il semble qu'il soit nécessaire, pour atteindre les cibles fixées par l'AMS pour 2030 (35), de diversifier les stratégies de prévention du VHC.

D'abord, des auteurs ont proposé d'élaborer des interventions favorisant l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection; cette proposition découle toutefois de la réduction du risque d'acquisition du VHC associée aux périodes sans injection d'au moins trois mois (47). Il semble néanmoins qu'il soit fréquent pour les PUDI de se retrouver dans des situations qui peuvent les empêcher de s'injecter pour des périodes de plus courte durée, entre autres lors de périodes d'incarcération, d'hospitalisation ou de désintoxication (11, 17, 23, 24, 84, 87-90, 155, 156), trois situations reconnues pour rehausser le risque de surdose à la suite d'une récurrence (97-99). Cette relation avec les surdoses nous amène donc à craindre que l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection, principalement celles de plus courte durée, puisse rehausser le risque d'autres complications, incluant l'acquisition du VHC, au lieu de le diminuer. C'est ainsi

que nous tenterons, au chapitre 4, de mieux caractériser les périodes sans injection de plus courte durée (un à trois mois), ainsi que d'évaluer leur association avec le risque d'acquisition du VHC.

Ensuite, l'élaboration de nouvelles interventions visant à réduire la fréquence d'injection semble être une stratégie à considérer, compte tenu de la relation bien établie entre l'injection à haute fréquence et l'infection par le VHC (45-49, 51). Il semble que le risque d'infection par le VHC ait cependant surtout été évalué en fonction de la fréquence d'injection récente, sans tenir compte qu'elle s'inscrive dans un *pattern* de stabilité ou d'instabilité. Nous essaierons donc, au chapitre 5, d'identifier les principales trajectoires de fréquence d'injection suivies par les PUDI à court terme (sur 12 mois) et d'évaluer leur association avec l'incidence du VHC. Une meilleure compréhension de cette association pourrait aider au développement de stratégies de prévention du VHC qui tiennent compte de l'évolution de la fréquence d'injection à travers le temps.

Enfin, il semble qu'on s'intéresse de plus en plus au contexte de risque, entre autres dans un effort d'élaboration de stratégies de prévention visant à modifier l'environnement dans lequel l'injection se produit pour qu'il devienne moins favorable à l'acquisition du VHC (43, 44, 52, 157). Compte tenu de l'association entre l'instabilité résidentielle, le partage réceptif de matériel d'injection et l'acquisition du VHC (58, 60, 161, 169, 170), les interventions visant à améliorer les conditions résidentielles des PUDI semblent être une stratégie prometteuse. Toutefois, l'effet de l'amélioration des conditions résidentielles sur la fréquence d'injection reste plutôt incertain : il n'est notamment pas exclu qu'elle favoriserait une augmentation de la fréquence d'injection, par diminution des priorités qui entraient auparavant en compétition avec l'acquisition et l'usage de drogues, et nuirait, plutôt qu'aiderait, à la prévention du VHC. C'est ainsi que nous tâcherons, au chapitre 6, d'identifier les principales trajectoires de conditions résidentielles suivies par les PUDI à court terme (sur 12 mois) et d'évaluer leurs associations avec les différentes trajectoires de fréquence d'injection, identifiées précédemment (chapitre 5).

2.6 Objectifs de cette thèse

La présente thèse vise à approfondir nos connaissances sur : (i) les variations temporelles de l'injection de drogues qui surviennent à court terme, en particulier les périodes sans injection

et les trajectoires de fréquence d'injection; (ii) leur association avec le risque d'acquisition du VHC; et (iii) le rôle joué par la stabilité résidentielle, variable structurelle également reconnue pour varier à travers le temps. Les objectifs spécifiques de cette thèse sont donc les suivants :

1. Mieux caractériser les variations temporelles de l'injection de drogues, particulièrement celles à court terme, chez les PUDI à risque d'infection par le VHC :
 - 1.1 En identifiant les périodes sans injection qui sont sporadiques ou de courte durée, c.-à-d. les périodes sans injection aussi courtes qu'un mois (chapitre 4);
 - 1.2 En identifiant les principales trajectoires de fréquence d'injection suivies sur un intervalle de 12 mois, en s'assurant de considérer les fluctuations prenant place sur des périodes aussi courtes qu'un mois (chapitres 5 et 6).
2. Évaluer et déterminer si les variations temporelles de l'injection de drogues à court terme ont un effet sur le risque d'acquisition du VHC :
 - 2.1 En évaluant si les périodes sans injection qui sont sporadiques ou de courte durée, identifiées en 1.1, sont associées au risque de contracter le VHC (chapitre 4);
 - 2.2 En évaluant si les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur un intervalle de 12 mois, identifiées en 1.2, ont un effet sur l'incidence du VHC (chapitre 5).
3. Mieux comprendre l'effet des variations temporelles de la stabilité résidentielle à court terme sur celles de la fréquence d'injection :
 - 3.1 En identifiant les principales trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur un intervalle de 12 mois, en s'assurant de considérer les fluctuations prenant place sur des périodes aussi courtes qu'un mois (chapitre 6);
 - 3.2 En évaluant si les trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur un intervalle de 12 mois, identifiées en 3.1, sont associées aux trajectoires de fréquence d'injection suivies sur le même intervalle de temps, identifiées en 1.2 (chapitre 6).

Chapitre 3 : Contexte dans lequel cette thèse s'inscrit

Pour répondre aux objectifs spécifiques de cette thèse, nous avons utilisé les données de l'étude *Hepatitis Cohort* (HEPCO), une étude de cohorte prospective ouverte de PUDI recrutées et suivies longitudinalement à Montréal, au Québec. L'étude HEPCO a été fondée en 2004, dans l'objectif d'examiner les facteurs individuels et structurels qui sont associés à l'infection par le VHC. Cette dernière est approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et est conforme à la Déclaration d'Helsinki (233).

3.1 Design de l'étude de cohorte HEPCO

Pour être enrôlés dans l'étude de cohorte HEPCO, les participants doivent être âgés d'au moins 18 ans et avoir utilisé des drogues par injection dans les six derniers mois. Entre 2004 et 2011, ils devaient également n'avoir jamais été infectés par le VHC (test d'anticorps anti-VHC négatif à l'entrée dans l'étude), tandis que depuis mars 2011, date à laquelle les questionnaires ont été mis à jour, ils ne doivent pas être activement infectés par le virus (test d'ARN du VHC négatif et test d'anticorps anti-VHC négatif ou positif à l'entrée dans l'étude). Les méthodes et lieux de recrutement des participants incluent entre autres le bouche-à-oreille, les affiches et les cartes d'invitation, les services communautaires et les établissements de soins de santé. Chaque participant fournit son consentement écrit à son entrée dans l'étude.

Entre 2004 et 2011, les participants d'HEPCO étaient suivis tous les six mois, alors que depuis 2011, ces derniers sont suivis tous les trois mois. Les participants qui contractent le VHC continuent d'être suivis après l'acquisition du virus, bien que le suivi ne se fasse que de manière annuelle durant la période où ils sont activement infectés par le VHC. À chacune des visites, les participants reçoivent 20\$ en compensation pour leur temps. Des stratégies supplémentaires sont également utilisées pour optimiser le suivi : contacter le participant avant chaque visite; mettre à jour les coordonnées de celui-ci; et obtenir son consentement pour consulter, au besoin, les services et agences qui sont couramment fréquentés par les PUDI, ainsi que les bases de données gouvernementales. Au besoin, les intervieweurs et infirmières qui sont sur place peuvent offrir

de l'information et orienter les participants vers divers services de traitement de dépendance, de santé mentale et/ou de prise en charge des infections par le VIH ou par le VHC.

3.2 Échantillons de participants inclus dans cette thèse

Pour les trois analyses incluses dans cette thèse (présentées aux chapitres 4, 5 et 6), seuls les participants suivis entre mars 2011 et juin 2016 ont été inclus (N=723). En effet, certaines des données nécessaires pour mesurer les diverses variables d'intérêt, notamment les fréquences d'injection et les conditions résidentielles mensuelles, ne sont recueillies que depuis mars 2011, date à laquelle les questionnaires de l'étude ont été mis à jour.

Pour être inclus dans l'analyse portant sur la relation entre les périodes sans injection et l'acquisition du VHC (chapitre 4), les participants devaient également ne pas être activement infectés par le VHC lors de l'évaluation initiale (test d'ARN du VHC négatif à la visite initiale; 457/723, 63%) et ils devaient être revenus pour au minimum une visite de suivi (372/457, 81%). Un total de 85 participants (85/457, 19%) ne sont pas revenus pour une visite de suivi.

Ensuite, pour être inclus dans l'analyse sur la relation entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'acquisition du VHC (chapitre 5) et celle sur les associations entre les trajectoires d'instabilité résidentielle et les trajectoires de fréquence d'injection (chapitre 6), les participants devaient d'abord ne pas être activement infectés par le VHC (test d'ARN du VHC négatif) lors d'au moins une visite de suivi (518/723, 72%). La première visite lors de laquelle un participant présentait un résultat négatif au test d'ARN du VHC était d'ailleurs considérée comme la visite initiale dudit participant pour les deux analyses de trajectoires. Ensuite, les participants devaient revenir pour une visite de suivi dans les neuf mois suivant leur visite initiale (386/518, 75%). Un total de 132 participants (132/518, 25%) ne sont pas revenus pour une visite de suivi.

3.3 Collecte de données

À chaque visite trimestrielle, les participants remplissent un questionnaire administré par un intervieweur. Ce questionnaire sert à recueillir des données sociodémographiques (p. ex. âge,

genre, niveau d'éducation, revenus, conditions résidentielles et incarcération) et des données sur l'usage de substances (p. ex. temps écoulé depuis la première injection; usage d'opioïdes, de cocaïne, d'amphétamines, d'alcool et/ou de cannabis, par injection ou non), les comportements d'injection à haut risque (p. ex. partage réceptif de matériel d'injection et fréquence d'injection), l'utilisation de traitements de dépendance et de services de réduction des méfaits (p. ex. TAO, désintoxication et CAMI) et l'historique de traitements contre le VIH et le VHC, entre autres. Ces variables sont généralement mesurées en fonction des trois derniers mois. Certaines sont cependant mesurées par rapport à chacun des trois derniers mois (les conditions résidentielles et la fréquence d'injection, notamment). Il importe finalement de mentionner qu'une méthode de suivi linéaire modifiée, qui implique l'usage de calendriers visuels pour aider les participants à répondre à certaines questions posées par l'intervieweur, est utilisée pour accroître la validité et la fiabilité des données rétrospectives autodéclarées concernant l'usage de drogues (234, 235).

Une ponction veineuse et un prélèvement sanguin sont également effectués à chacune des visites pour déterminer quels sont les statuts VHC et VIH de chaque participant. D'abord, pour détecter les anticorps anti-VHC, anti-VIH-1 et anti-VIH-2, de même que l'antigène P24, le test AxSYM est utilisé (Abbott Laboratories, Chicago, États-Unis). Ensuite, pour la détection de l'ARN du VHC, le test COBAS AMPLICOR a été utilisé jusqu'en 2013 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suisse). Depuis, cependant, c'est le test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test version 2.0, de la même compagnie, qui est utilisé.

3.4 Variables d'intérêt

Les quatre variables d'intérêt pour cette thèse sont présentées ci-dessous. Il convient de spécifier que les variables de confusion potentielles, les analyses statistiques et les résultats des trois analyses sont présentés en détail dans les chapitres 4, 5 et 6.

3.4.1 Périodes sans injection courtes et sporadiques (d'un à trois mois)

Les périodes sans injection courtes et sporadiques forment l'exposition principale dans l'analyse sur l'association entre les périodes sans injection et l'acquisition du VHC (chapitre 4).

À chaque visite trimestrielle, nous avons demandé aux participants de nous indiquer s'ils se sont injectés des drogues pendant chacun des trois derniers mois, c.-à-d. pendant chacune des trois dernières périodes consécutives de 30 jours. La question exacte posée aux participants était la suivante : « Combien de jours vous êtes-vous injecté durant chacun des trois derniers mois? » Ces derniers pouvaient répondre par un nombre de jours situé entre 0 et 30 (échelle discrète).

Les périodes sans injection ont par la suite été mesurées en tant que variable catégorielle à trois niveaux : (i) aucune cessation de l'injection de drogues au cours des trois derniers mois (nombre de jours d'injection supérieur à 0 pour chacun des trois derniers mois; persistance de l'injection); (ii) cessation de l'injection pour un ou deux mois – consécutifs ou non – sur trois (nombre de jours d'injection égal à 0 pour un ou deux mois sur trois; périodes sans injection sporadiques); et (iii) aucune injection lors de chacun des trois derniers mois (nombre de jours d'injection égal à 0 pour chacun des trois derniers mois; périodes sans injection courtes).

3.4.2 Trajectoires de fréquence d'injection suivies sur une année

Les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur 12 mois sont l'exposition principale dans l'analyse sur l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'acquisition du VHC (chapitre 5), de même que l'issue principale dans l'analyse sur les associations entre les trajectoires d'instabilité résidentielle et celles de fréquence d'injection (chapitre 6).

À chaque visite trimestrielle, nous avons demandé aux participants de nous indiquer le nombre de jours lors desquels ils ont fait usage de drogues par injection pour chacun des trois derniers mois, c.-à-d. pour chacune des trois dernières périodes consécutives de 30 jours. La question exacte posée aux participants était celle-ci : « Combien de jours vous êtes-vous injecté durant chacun des trois derniers mois? » Ceux-ci pouvaient répondre par un nombre de jours se situant entre 0 et 30 (échelle discrète).

Les observations provenant des 12 premiers mois de suivi de chaque participant ont été utilisées pour estimer les types de trajectoires de fréquence d'injection qui sont suivies par la population à l'étude (le nombre de trajectoires et la forme de celles-ci), via la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement (236-240). Le *pattern* individuel de chaque participant a ensuite été comparé aux trajectoires de fréquence d'injection estimées pour l'échantillon, et la probabilité qu'il suive chacune des trajectoires estimées a été calculée (probabilité postérieure).

Finalement, chacun des participants s'est vu attribuer la trajectoire de fréquence d'injection qui correspondait davantage à sa trajectoire individuelle, selon les probabilités postérieures⁵.

3.4.3 Acquisition du VHC

L'acquisition du VHC forme l'issue principale dans l'analyse sur l'association entre les périodes sans injection et l'acquisition du VHC (chapitre 4), de même que dans l'analyse sur l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'acquisition du VHC (chapitre 5).

À leur visite d'entrée, les participants étaient soit à risque de primo-infection par le VHC [c.-à-d. qu'aucun anticorps anti-VHC, ainsi qu'aucune particule virale (ARN du VHC), n'a été détecté à la visite d'entrée], soit à risque de récurrence (réinfection ou réactivation; c.-à-d. que des anticorps anti-VHC ont été détectés à la visite d'entrée, mais pas des particules virales). Les nouveaux cas d'infection par le VHC ont été identifiés par une nouvelle détection de particules virales (parmi tous les participants) ou d'anticorps anti-VHC (parmi les participants à risque de primo-infection). Finalement, on a considéré que les nouveaux cas d'infection se sont produits à mi-chemin entre le dernier test négatif (pas de détection) et le premier test positif (détection).

3.4.4 Trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur une année

Les trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur 12 mois sont l'exposition principale dans l'analyse sur les associations entre les trajectoires d'instabilité résidentielle et celles de fréquence d'injection (chapitre 6).

À chaque visite trimestrielle, nous avons demandé aux participants de nous indiquer le type de conditions résidentielles dans lequel ils avaient vécu le plus longtemps au cours de chacun des trois derniers mois, c.-à-d. pour chacune des trois dernières périodes consécutives de 30 jours. La question exacte posée aux participants était celle-ci : « Dans quel type d'endroit avez-vous habité le plus longtemps dans les trois derniers mois? Maintenant, pouvez-vous aussi préciser le type d'endroit où vous avez habité le plus longtemps pour chacun de ces trois mois? »

⁵ La modélisation de trajectoires de fréquence d'injection fondée sur le groupement, ainsi que l'attribution d'une trajectoire de fréquence d'injection à chacun des participants, sont mieux détaillées aux sections 5.4.3.1 et 6.4.4.

Les conditions résidentielles mensuelles ont par la suite été mesurées en tant que variable binaire : stabilité c. instabilité résidentielle. Conformément aux définitions utilisées par notre groupe de recherche (162) et d'autres groupes (161, 163, 164), nous avons défini l'instabilité résidentielle comme le fait de loger dans des milieux d'hébergement transitoires (p. ex. chambre d'hôtel ou de motel, maison de chambres, pension ou refuge) ou dans des lieux qui ne sont pas prévus à cet effet (p. ex. abribus, station d'autobus, station de métro, parc, voiture ou rue/ruelle) pour la majorité du mois, par opposition au fait de loger dans des conditions résidentielles plus durables et/ou permanentes (stabilité résidentielle).

Ensuite, comme pour les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur une année, les observations recueillies pour les 12 premiers mois de suivi de chaque participant ont été utilisées pour estimer les types de trajectoires de stabilité résidentielle suivies par la population à l'étude, via la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement (236-240). Le *pattern* individuel de chaque participant a par la suite été comparé aux trajectoires estimées pour l'échantillon, et la probabilité qu'il suive chacune des trajectoires estimées a été calculée (probabilité postérieure). Finalement, chacun des participants s'est vu attribuer la trajectoire de stabilité résidentielle qui correspondait davantage à sa trajectoire individuelle, selon les probabilités postérieures⁶.

⁶ La modélisation de trajectoires de stabilité résidentielle fondée sur le groupement, ainsi que l'attribution d'une trajectoire de stabilité résidentielle à chacun des participants, sont mieux détaillées à la section 6.4.4.

Chapitre 4 : Association entre les périodes sans injection courtes ou sporadiques et le risque d’acquisition du VHC

Il est fréquent pour plusieurs PUDI de s’engager dans des périodes sans injection d’au moins trois à six mois (47, 64-66). Une étude conduite auprès de jeunes PUDI à San Francisco, aux États-Unis, a démontré que ceux ayant présenté une période sans injection d’au moins trois mois étaient 69% moins à risque d’acquisition du VHC que ceux qui n’ont pas cessé de s’injecter (47). L’élaboration de stratégies de prévention du VHC qui visent à engager les PUDI dans des périodes sans injection semble donc être une avenue à considérer (47). Toutefois, les PUDI sont fréquemment exposés à des situations qui les empêchent de s’injecter pour des périodes de plus courte durée, notamment dans le contexte d’une incarcération, d’une hospitalisation ou d’une désintoxication, trois situations reconnues pour rehausser le risque de surdose à la suite d’une récurrence (97-99). Cette association laisse présager que les périodes sans injection plus brèves pourraient accroître, plutôt que réduire, le risque d’autres complications, telles que l’infection par le VHC. Il semble donc nécessaire de mieux comprendre l’effet des périodes sans injection de plus courte durée sur le risque d’acquisition du VHC, avant de travailler au développement de stratégies et d’interventions qui en font la promotion.

Les objectifs de l’analyse présentée dans ce chapitre sont : (i) de caractériser les périodes sans injection aussi courtes qu’un mois parmi notre échantillon de PUDI basé à Montréal, au Québec (objectif 1.1); et (ii) d’examiner leur association avec le risque d’acquisition du VHC (objectif 2.1). Le contenu de ce chapitre a été publié en 2019 dans la revue *Addiction* (241).

4.1 Renseignements sur l’article

Titre original : *Short and sporadic injecting cessation episodes as predictors of incident hepatitis C virus infection: Findings from a cohort study of people who inject drugs in Montréal, Canada*

Auteurs : Emmanuel Fortier^{1,2}, Andreea Adelina Artenie^{1,3}, Geng Zang¹, Didier Jutras-Aswad^{1,4}, Élise Roy^{5,6}, Jason Grebely⁷ et Julie Bruneau^{1,2}

Affiliations : ¹Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec; ²Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ³Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁴Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁵Programme d'études et de recherche en toxicomanie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Longueuil, Québec; ⁶Institut national de santé publique du Québec, Montréal, Québec; ⁷The Kirby Institute, UNSW Sydney, Sydney, Australie.

Contribution : Emmanuel Fortier a contribué à la conception de l'étude, en collaboration avec Julie Bruneau. Il a effectué la majorité du nettoyage des données, de l'analyse de celles-ci et de l'interprétation des résultats. Il était également responsable de la rédaction de l'article. Andreea Adelina Artenie, Julie Bruneau et Jason Grebely ont tous contribué à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit. Geng Zang a participé au nettoyage des données et aux analyses statistiques. Enfin, Didier Jutras-Aswad et Élise Roy ont contribué à l'interprétation des résultats et révisé le manuscrit de façon critique.

Autorisations : L'accord par écrit de tous les co-auteurs et de l'éditeur du journal ont été obtenus pour inclure cet article dans la présente thèse. Cet article est protégé par des droits d'auteurs et ne peut être reproduit sans les autorisations nécessaires.

4.2 Abstract

Background and aims: For most people who inject drugs (PWID), drug injecting follows a dynamic process characterized by transitions in and out of injecting. The objective of this investigation was to examine injecting cessation episodes of one-to-three-month duration as predictors of hepatitis C virus (HCV) acquisition.

Design: Cohort study.

Setting: Montréal, Canada.

Participants: A total of 372 HCV-uninfected (HCV RNA-negative, HCV antibody-positive or antibody-negative) PWID (mean age=39.3 years, 82% male⁷, 45% HCV antibody-positive) enrolled between March 2011 and June 2016.

Measurements: At three-month intervals, participants completed an interviewer-administered questionnaire and were tested for HCV particles (HCV RNA). At each visit, participants indicated whether they injected in each of the past three months (defined as three consecutive 30-day periods). Injecting cessation patterns were evaluated on a categorical scale: persistent injecting (no injecting cessation in the past three months), sporadic injecting cessation (injecting cessation in 1/3 or 2/3 months) and short injecting cessation (injecting cessation in 3/3 months). Their association with HCV infection risk was examined using Cox regression analyses with time-dependent covariates, including age, gender, incarceration, opioid agonist treatment and other addiction treatments.

Findings: At baseline, 61%, 26% and 13% of participants reported persistent injecting, sporadic injecting cessation and short injecting cessation, respectively. HCV incidence was 7.5 per 100 person-years (95%CI=5.9-9.5; 916 person-years of follow-up). In adjusted Cox models, sporadic injecting cessation and short injecting cessation were associated with lower risks of incident HCV infection compared to persistent injecting (adjusted HR=0.56, 95%CI= 0.30–1.04 and adjusted HR=0.24, 95%CI=0.09–0.61, respectively).

Conclusion: Short and sporadic injecting cessation episodes were common among a cohort of PWID in Montréal, Canada. Injecting cessation episodes appear to be protective against HCV acquisition, particularly when maintained for at least three months.

4.3 Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is major contributor to the global burden of disease related to drug injecting (28). Harm reduction strategies such as needle and syringe programs (NSP) and opioid agonist treatment (OAT), particularly in combination, have demonstrated

⁷ Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

effectiveness in reducing HCV transmission (54). However, despite availability of harm reduction services, HCV incidence remains elevated among people who inject drugs (PWID) in many settings (46, 56), calling for a better understanding of determinants of risks in this population. For most PWID, drug injecting follows a dynamic process characterized by transitions in and out of injecting, with cessation periods of various duration (63). Understanding how short or sporadic injecting cessation episodes relate to HCV acquisition could inform on the development of targeted harm reduction strategies to promote sustained changes in drug use behaviors.

Longitudinal studies of injecting behaviors have reported trajectories characterized by multiple episodes of injecting cessation and resumption, with 6% to 37% of study participants having multiple transitions in and out of injecting over study periods ranging from 8 to 20 years (64-66). Most studies assessing injecting cessation have examined episodes of at least three months (47, 64-66). However, cessations of shorter duration are a common occurrence among PWID and are often driven by periods of short-term incarceration or by addiction treatment, which relies on short-term inpatient detoxification in many North American jurisdictions (155, 156). Little attention has been given to these episodes as potential opportunities for HCV prevention interventions.

For PWID who stop injecting voluntarily, it has been suggested that transitions out of injecting are motivated by a desire to moderate drug use, avoid physical complications, or prevent exposure to associated health risks (70, 242, 243). Conversely, an increased risk of overdose has been observed following addiction treatment dropout or discontinuation, hospital discharge, and incarceration (97-99), suggesting heightened risk behaviors upon resumption of drug use after a period of abstinence (56). Examining whether transitions out of injecting for short periods of time (defined here as one- to three-month cessations) have a positive or a detrimental effect on subsequent HCV acquisition is important to inform future programs and policies.

The objectives of this investigation were to characterize short and sporadic injecting cessation episodes among PWID in Montréal, Canada, and to examine their association with subsequent HCV acquisition.

4.4 Methods

4.4.1 Study participants and design

The sample population was drawn from the Hepatitis Cohort (HEPCO), an ongoing cohort study of PWID recruited and followed longitudinally in Montréal, Canada. HEPCO was established in 2004 to examine individual-related and contextual factors associated with HCV infection.

To be eligible for enrolment in HEPCO, participants had to be aged at least 18 and have injected drugs in the past six months. As detailed in the flowchart provided in Figure 4.1, participants were included in the present study if they were assessed between March 2011 (date at which the questionnaire was updated and began collecting information relevant to the exposure of interest) and June 2016 and had no active HCV infection (HCV RNA negative, irrespective of HCV antibody status) (n=457). In order to evaluate incident HCV infection, participants also had to return for at least one follow-up assessment (372/457, 81%).

A detailed description of HEPCO recruitment and follow-up procedures has been published elsewhere (46). Participants were enrolled through referrals from community-based programs, word-of-mouth, posters, and cards. Participants provided written informed consent. They received Can\$20.00 at each visit as compensation for their time. Strategies to ensure optimal follow-up included systematic pre-assessment tracking, contact information updates, and acquisition of consent to check PWID-frequented services and agencies, as well as government databases. On-site interviewers and nurses offered information and referrals to addiction, mental health, or HIV/HCV-related services on a case-by-case basis. The study was approved by the Ethics Review Board of Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) and conformed to the principles put forward in the Declaration of Helsinki.

4.4.2 Data collection

Between March 2011 and June 2016, participants had visits at baseline and three-monthly follow-up. At each visit, they completed an interviewer-administered questionnaire eliciting information on sociodemographic characteristics, drug use and related behaviors,

treatment, health services utilization, etc. A modified Timeline Follow-Back method was used to increase validity and reliability of retrospective self-reported substance use (234, 235).

At each visit, venipuncture and blood collection were performed. Testing for HCV antibodies, HIV-1 antibodies, HIV-2 antibodies, and P24 antigen were performed using AxSYM (Abbott). Testing for HCV RNA was performed using COBAS AMPLICOR or COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test version 2.0 (Roche). Interviewers were unaware of participants' HCV RNA statuses at the time of interviews.

4.4.3 Variables of interest

At each visit, participants were asked whether they injected in each of the past three months (defined as three consecutive 30-day periods). Injecting cessation patterns were assessed on a three-level categorical scale: i) no injecting cessation in the past three months (persistent injecting); ii) injecting cessation in one or two months—consecutive or not—out of three (sporadic injecting cessation); and iii) cessation in all three months (short injecting cessation). To assess motives behind cessation, participants reporting sporadic or short injecting cessation at baseline were asked whether they interrupted voluntarily (e.g., by themselves or through detoxification/therapy; yes/no) and/or by obligation (e.g., mandatory therapy or incarceration; yes/no).

Participants were at risk of primary HCV infection (HCV antibody negative and HCV RNA negative) or HCV recurrence (reinfection or relapse; HCV antibody positive and HCV RNA negative). Incident infections were documented with newly positive tests for HCV RNA or HCV antibody and were estimated to occur at the midpoint between the last negative and first positive test.

Variables included as potential confounders were chosen based on previous literature (54-56, 63, 64, 244) and included: age; gender (male/female⁸); recent incarceration (no/yes); recent OAT (no/yes/ineligible); and recent use of other addiction treatment services (detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community; no/yes). Age and gender were

⁸ Réfère à l'auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Le genre « autre » n'a pas été intégré dans cet article, puisque dans l'échantillon de PUDI à l'étude, l'ensemble des participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes seulement.

assessed at baseline; other variables were assessed at each visit with reference to the past three months. Participants reporting recent opioid use or OAT at one visit were considered eligible for OAT at that and all subsequent visits.

4.4.4 Statistical analysis

Descriptive statistics were used to characterize the study population at baseline. Frequency distributions were included for categorical variables; means and standard deviations, or medians and first and third quartiles (Q1, Q3) were included for continuous variables. Groups were compared using Kruskal-Wallis and χ^2 tests for continuous and categorical variables, respectively. The crude incidences of overall HCV infection, primary HCV infection, and HCV recurrence were estimated using the person-time method; corresponding 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using Poisson distribution.

The association between injecting cessation patterns and incident HCV infection was first examined using cumulative incidence curves for time-dependent exposure; curves were compared using the log-rank test. Then, the association was assessed through univariate and multivariate Cox regression analyses with time-dependent covariates, and hazard ratios (HR) and 95%CI were derived from models. Injecting cessation patterns and covariates were measured at the visit preceding the estimated occurrence of HCV acquisition. The multivariate Cox model was adjusted for age, gender, recent incarceration, recent OAT, and recent addiction treatment other than OAT. Finally, an interaction term between injecting cessation patterns and baseline HCV antibody status was tested to assess whether the association differed among participants at risk of primary HCV infection compared to those at risk of HCV recurrence.

For all analyses, p-values were two-sided, with $P < 0.05$ used as a significance criterion. Descriptive and Cox regression analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute). Cumulative incidence curves were estimated using Stata 14.1 (StataCorp).

4.5 Results

4.5.1 Baseline characteristics

Of 457 HCV-uninfected participants enrolled in HEPCO between March 2011 and June 2016, 372 (81%) returned for a follow-up assessment and were included. Baseline characteristics of included participants are presented in Table 4.1. Overall, the mean age at baseline was 39.3 years and the majority were male⁹ (82%, 306/372). The median follow-up duration was 23.1 months (Q1–Q3=6.2–40.7), the median number of visits was 6.0 (Q1–Q3=3.0–11.0), and the median time between consecutive visits was 3.0 months (Q1–Q3=2.9–3.5). Participants who did not return for a follow-up assessment (85/457, 19%) were not statistically significantly different with regard to baseline characteristics, including injecting cessation patterns (Supplementary Table 4.1).

4.5.2 Injecting cessation patterns

At baseline, 61% (228/372) of the participants reported persistent injecting (cessation in 0/3 months), whereas 26% (97/372) and 13% (47/372) reported sporadic (cessation in 1/3 or 2/3 months) and short cessation (cessation in 3/3 months), respectively. As shown in Table 4.1, participants reporting injecting cessation did not appear different than persistent injectors with regard to age, gender, and housing stability at baseline, but they were more likely to have recently been incarcerated and to have used addiction treatment services other than OAT. Among participants who were eligible for OAT (68%, 252/372), a greater proportion of those reporting injecting cessation received OAT (46/79, 58%), as compared to those with persistent injecting (42%, 72/173). Finally, participants reporting short injecting cessation (cessation in 3/3 months) were the most likely to have previously acquired HCV and cleared their infection (i.e., to be HCV antibody positive and HCV RNA negative at baseline) compared to other participants.

⁹ Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

4.5.3 Reasons for injecting cessation

At baseline, participants reporting injecting cessation were asked whether they interrupted voluntarily and/or by obligation. Overall, 65% (94/144) interrupted voluntarily (cessation in 1/3 months, 49%; 2/3 months: 64%; 3/3 months: 81%), 6% (8/144) interrupted by obligation (cessation in 1/3 months, 5%; 2/3 months: 5%; 3/3 months: 6%), and 3% (5/144) interrupted both voluntarily and by obligation. Finally, 22% (31/144) reported no reasons as they did not consider their sporadic cessations as injecting interruptions (cessation in 1/3 months, 44%; 2/3 months: 23%; 3/3 months: 0%), whereas 4% (6/144) acknowledged interrupting but did not specify any reason for doing so.

4.5.4 Incident HCV infections

During 916 person-years of follow-up, 69 HCV infections were detected: 36 primary HCV infections and 33 HCV recurrences. The overall HCV incidence was 7.5 per 100 person-years (95%CI=5.9–9.5). Primary HCV infection and HCV recurrence incidences were 7.7 per 100 person-years (95%CI=5.6–10.7) and 7.4 per 100 person-years (95%CI=5.2–10.4), respectively.

4.5.5 HCV acquisition and cessation patterns

Cumulative HCV incidence curves were estimated according to injecting cessation patterns (Figure 4.2). The overall probability of HCV acquisition was the highest among persistent injectors and the lowest among participants reporting short injecting cessation episodes (cessation in 3/3 months). The log-rank test has demonstrated a significant difference between curves ($P<0.001$).

In univariate Cox regression analyses (Table 4.2), injecting cessation was associated with a lower risk of HCV acquisition compared to persistent injecting: sporadic cessation was associated with a HR of 0.60 (95%CI=0.33–1.09, $P=0.092$) and short cessation was statistically significantly associated with a HR of 0.21 (95%CI=0.08–0.52, $P<0.001$). Of note, when stratifying sporadic cessation in 1/3 months and 2/3 months, similar HRs were obtained (cessation in 1/3 months: HR=0.61, 95%CI=0.24–1.53; cessation in 2/3 months: HR=0.60, 95%CI=0.29–1.22). Older age, recent OAT, and ineligibility for OAT were statistically

significantly associated with a lower risk of HCV acquisition, whereas recent addiction treatment other than OAT was statistically significantly associated with a greater HCV risk.

In a Cox model adjusted for age, gender, incarceration, OAT, and other addiction treatment, the association of HCV acquisition with sporadic injecting cessation was slightly strengthened and approached statistical significance (HR=0.56, 95%CI=0.30–1.04, $P=0.066$), while the association with short cessation was slightly attenuated and remained statistically significant (HR=0.24, 95%CI=0.09–0.61, $P=0.003$). The interaction between injecting cessation patterns and baseline HCV antibody status was not statistically significant ($P=0.392$) in a model adjusted for age, gender, incarceration, OAT, other addiction treatment, and baseline HCV antibody status (results not shown).

4.6 Discussion

This study examined short and sporadic injecting cessation episodes in relation to HCV acquisition using data from a cohort of PWID in Montréal, Canada. Compared to persistent injecting, short cessation (3/3 months) and sporadic cessation (1/3 or 2/3 months) were associated with HCV risk reductions of 76% and 44%, respectively. Albeit the risk reduction associated with sporadic cessation did not reach statistical significance, results suggest a dose-response effect. A reduced risk of HCV acquisition in relation to short cessation has been observed in a cohort of young PWID in San Francisco, United States, where study participants experiencing at least one three-month injecting cessation had a 69% lower risk of contracting HCV (47). To our knowledge, the present investigation is the first to suggest that even shorter episodes of injecting cessation (one or two months) may reduce the risk of becoming infected with HCV.

The significant HCV risk reduction associated with short injecting cessation may result, in part, from participants who maintained cessation until subsequent HCV testing. Moreover, experiencing short—and potentially sporadic—cessation may promote the adoption of reduced risk behaviors upon resumption through diverse mechanisms. For instance, injecting cessation episodes could contribute to improvements in economic, social, or spatial environments that

otherwise compromise the ability to inject safely (245). Future investigations should focus on whether short and sporadic injecting cessation episodes are followed by improvements in housing, social support, or employment, for example.

Injecting cessation episodes were common among PWID followed in our study, with approximately two fifths of the participants reporting either short or sporadic cessation at baseline. A majority of those episodes appeared to be voluntary, while a significant proportion were not perceived as injecting interruptions, suggesting that injecting cessation episodes can also be part of the usual drug injecting cycle. Although participants may have stopped all drug use for a brief period of time, it is also possible that participants temporarily transitioned to other modes of administration, such as smoking or snorting. Indeed, previous research has indicated that some PWID switch to other forms of drug use as a strategy to avoid adverse health outcomes associated with injection drug use, mainly HIV infection and overdose (13). Therefore, models of intervention to facilitate the transition from injecting to another mode of administration should be considered and tested at both clinical and public health levels (70, 246). Cognitive behavioral interventions and distribution of equipment used for other modes of administration have been proposed (247-250).

Some long-term benefits of injecting cessation episodes have been pointed out by previous studies showing that the likelihood of cessation increases with the number of previous episodes (63), or that PWID with trajectories characterized by multiple transitions in and out of injecting tend to sustain cessation on the long term (64). These, along with our findings, indicate that resumptions of injecting should not be approached as failures by health care providers. Instead, successes in achieving injecting cessation—even if of short duration—should be recognized and used as opportunities to discuss the benefits of cessation episodes. Such an approach could reduce PWID’s feeling of being judged and stigmatized within health services and help improve patient-provider relationships and engagement in care (251-253). Aside from the benefits, it is well established that there is an increased risk of overdose after abstinence (56, 97-99). Therefore, it is essential that care providers always incorporate overdose counselling into such discussions.

In adjusted models, OAT was associated with a lower risk of HCV acquisition, whereas other addiction treatment (detoxification, inpatient therapy, and therapeutic community) was

associated with an increased risk. A positive association between opioid detoxification and HCV acquisition has been observed among a cohort of young PWID in San Francisco, United States, although it was not statistically significant (56). As suggested by its authors, given the increased risk of fatal overdose in the month following addiction treatment dropout or discontinuation (99), it is plausible that resumption triggers injecting risk behaviors in this context. These findings underscore the need for long-term addiction treatment and care, to help prevent resumption and associated health risks, as recently recommended in Canada (214). Short or sporadic injecting cessation episodes could be used as windows of opportunity for interventions that promote linkage to OAT, other long-term addiction treatments, and harm reduction services, particularly in contexts such as detoxification, incarceration, or hospitalization, where PWID may pay more attention to their health and be more likely to draw benefits (102, 221, 254). Some strategies have been proposed in the past and could be adapted and tested among drug injecting populations, including contracting, prompting and reinforcing (255), counselling (256, 257), case management services (258), family treatment interventions (259), and therapeutic alliance interventions (260). Peer interventions should also be considered (204).

In this study, rates of primary HCV infection and recurrence were similar at 7.7 and 7.4 per 100 person-years, respectively. Previous studies on HCV reinfection mostly included participants recruited from clinical settings who underwent interferon-based treatments and reported reinfection rates that were lower than those of primary infection (129, 146). In this era of new direct-acting antivirals, further studies with clinical and community-based samples are warranted to examine reinfection trends as treatment becomes increasingly available to people with ongoing risk behaviors (129, 146).

This investigation is subject to some limitations. First, recruitment methods were nonrandom, thereby limiting generalizability to all PWID. Yet, the study was conducted in a large cosmopolitan North American city using various recruitment strategies, thereby likely reflecting injecting behaviors in similar settings. Secondly, results could have been influenced by losses to follow-up, although retention rates were acceptable for a drug using population¹⁰. Moreover, no statistically significant differences were found between participants who returned

¹⁰ 372/457 participants (82%) sont revenus pour une visite de suivi et ont été inclus, un taux de rétention acceptable ($\geq 80\%$) (261, 262), surtout pour des populations difficiles à joindre, telles que les PUDI recrutées en communauté.

for follow-up and those who did not with regard to baseline characteristics. Thirdly, given the nature of the question, there was potential for non-differential misclassification of injecting cessation patterns: some participants could have had 30 consecutive days without injecting distributed over two months, therefore not recognized as an injecting cessation. Since injecting cessation patterns were categorized on a three-level scale, the direction of this potential bias is difficult to predict. Fourthly, HCV recurrences may have been underreported, given that spontaneous clearance of HCV reinfections could have happened between visits. Fifthly, social desirability bias might have arisen as drug injecting and behaviors were evaluated. Yet, research has indicated that self-reported data regarding drug use and behaviors collected from drug-using populations are generally reliable and valid (263). Lastly, we were unable to account for medical comorbidities in adjusted models, due to the limited collection of such variables.

4.7 Conclusion

In summary, in a cohort of PWID in Montréal, Canada, short (three months) and sporadic (one or two months) injecting cessation episodes were common, with most participants reporting interruptions that were voluntary or part of their usual injecting cycle. Injecting cessation episodes appear to be protective against HCV acquisition, particularly those of three-month duration, which suggests that injecting cessation episodes may trigger adoption of safer injecting behaviors upon resumption. As such, health care providers should consider injecting cessation episodes as successes, even if short, and use those as opportunities to discuss associated benefits. Both at clinical and public health levels, interventions supporting transition to non-injecting drug use should be considered, as well as those promoting linkage to long-term addiction treatment and care in contexts such as detoxification, incarceration, or hospitalization. Moreover, such interventions should always incorporate counselling on the risk of overdose associated with cessation.

4.8 Tables and figures

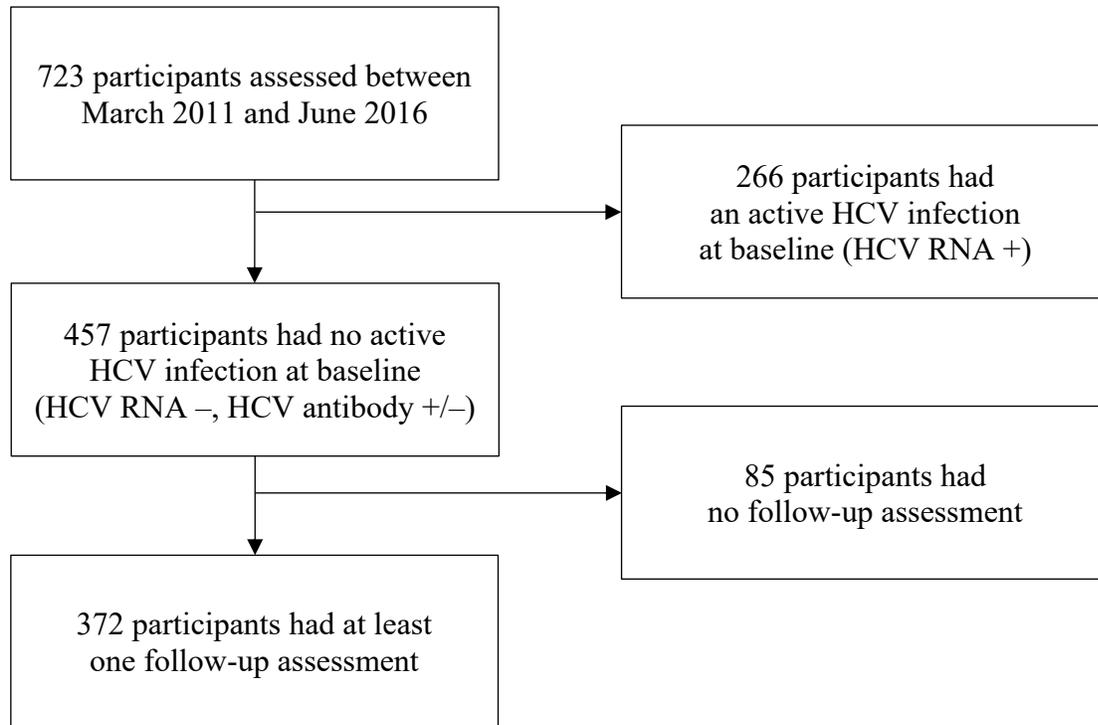


Figure 4.1 Flowchart detailing inclusion and exclusion of participants enrolled from between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.

Table 4.1 Baseline characteristics of eligible participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study, overall and according to injecting cessation patterns in the past three months (N=372).

Characteristics ¹¹ , n (%)	Overall (N=372)	Injecting cessation pattern in the past 3 months			
		Persistent injecting	Sporadic cessation	Short cessation	
		Cessation in 0/3 months (n=228)	Cessation in 1/3 months (n=41)	Cessation in 2/3 months (n=56)	Cessation in 3/3 months (n=47)
Age at baseline					
Mean (SD)	39.3 (10.5)	39.2 (10.7)	39.8 (10.6)	38.4 (10.7)	40.7 (9.4)
Gender ¹²					
Male	306 (82)	182 (80)	35 (85)	48 (86)	41 (87)
Female	66 (18)	46 (20)	6 (15)	8 (14)	6 (13)
Housing stability in the past 3 months					
Stable	251 (67)	155 (68)	26 (63)	37 (66)	33 (70)
Unstable	121 (33)	73 (32)	15 (37)	19 (34)	14 (30)
Incarceration in the past 3 months					
No	335 (90)	212 (93)	36 (88)	47 (84)	40 (85)
Yes	37 (10)	16 (7)	5 (12)	9 (16)	7 (15)
Opioid injecting in the past 3 months					
No	225 (60)	108 (47)	29 (71)	41 (73)	47 (100)
Yes	147 (40)	120 (53)	12 (29)	15 (27)	0 (0)
Cocaine injecting in the past 3 months					
No	166 (45)	89 (39)	11 (27)	19 (34)	47 (100)
Yes	206 (55)	139 (61)	30 (73)	37 (66)	0 (0)
Amphetamine injecting in the past 3 months					
No	346 (93)	211 (93)	38 (93)	50 (89)	47 (100)
Yes	26 (7)	17 (7)	3 (7)	6 (11)	0 (0)
Detoxification / inpatient therapy / therapeutic community participation in the past 3 months					
No	339 (91)	214 (94)	35 (85)	50 (89)	40 (85)
Yes	33 (9)	14 (6)	6 (15)	6 (11)	7 (15)
OAT in the past 3 months					
No (among opioid users)	134 (36)	101 (44)	12 (29)	17 (30)	4 (9)
Yes (among opioid users)	118 (32)	72 (32)	15 (37)	16 (29)	15 (32)
Ineligible (no opioid use)	120 (32)	55 (24)	14 (34)	23 (41)	28 (60)
HCV antibody status					
Negative	205 (55)	132 (58)	27 (66)	31 (55)	15 (32)
Positive	167 (45)	96 (42)	14 (34)	25 (45)	32 (68)
HIV status					
Negative	347 (93)	211 (93)	39 (95)	52 (93)	45 (96)
Positive	25 (7)	17 (7)	2 (5)	4 (7)	2 (4)

¹¹ L'origine ethnique a également été analysée selon le type de période sans injection (N=372), après publication du chapitre 4 (241). Blanc : *cessation in 0/3 months*, 206/227 (91%); *in 1/3 months*, 38/41 (93%); *in 2/3 months*, 48/56 (86%); et *in 3/3 months*, 43/47 (91%). Autochtone : *cessation in 0/3 months*, 9/227 (4%); *in 1/3 months*, 0/41 (0%); *in 2/3 months*, 6/56 (11%); et *in 3/3 months*, 0/47 (0%). Autre : *cessation in 0/3 months*, 12/227 (5%); *in 1/3 months*, 3/41 (7%); *in 2/3 months*, 2/56 (4%); et *in 3/3 months*, 4/47 (9%). Test exact de Fisher, $P=0,112$.

¹² Réfère à l'auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Toutefois, dans l'échantillon à l'étude, tous les participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes.

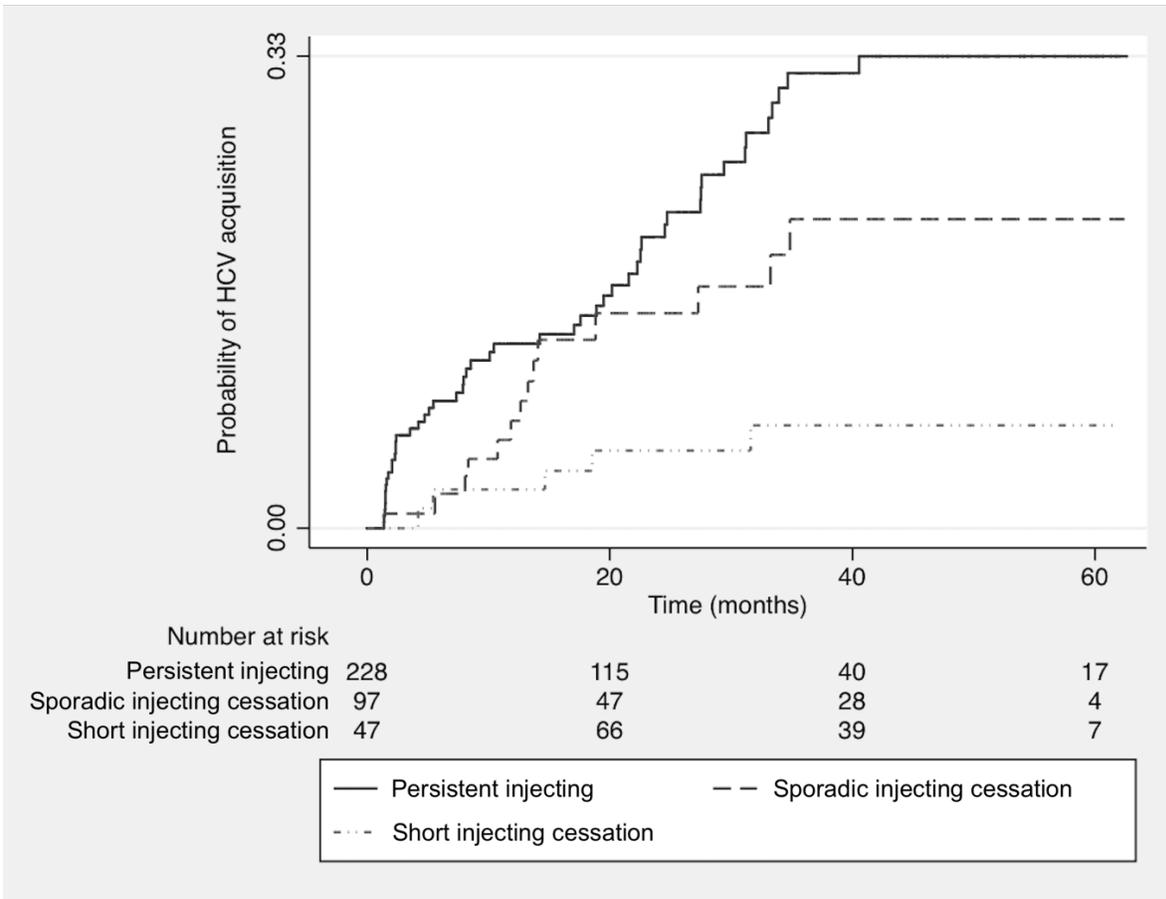


Figure 4.2 Cumulative HCV incidence curves according to injecting cessation patterns (time-dependent), among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study (N=372).

Table 4.2 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models of predictors of incident HCV infection among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study (N=372).

Characteristics	Unadjusted HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI)
Injecting cessation in the past 3 months		
Persistent injecting	1.00	1.00
Sporadic injecting cessation	0.60 (0.33–1.09) [§]	0.56 (0.30–1.04) [§]
Short injecting cessation	0.21 (0.08–0.52) [¶]	0.24 (0.09–0.61) [†]
Age at baseline		
Per 5-year increase	0.82 (0.72–0.92) [¶]	0.87 (0.76–0.98) [‡]
Gender ¹³		
Male	1.00	1.00
Female	1.27 (0.71–2.29)	0.98 (0.53–1.81)
Incarceration in the past 3 months		
No	1.00	1.00
Yes	1.30 (0.60–2.85)	1.17 (0.52–2.59)
Detoxification / inpatient therapy / therapeutic community participation in the past 3 months		
No	1.00	1.00
Yes	2.31 (1.21–4.40) [‡]	2.51 (1.28–4.95) [†]
OAT in the past 3 months		
No (among opioid users)	1.00	1.00
Yes (among opioid users)	0.47 (0.28–0.79) [†]	0.50 (0.29–0.85) [‡]
Ineligible (no opioid use)	0.23 (0.11–0.48) [¶]	0.35 (0.16–0.78) [‡]

[§]P<0.1 [‡]P<0.05 [†]P<0.01 [¶]P<0.001

¹³ Réfère à l'auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Toutefois, dans l'échantillon à l'étude, tous les participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes.

4.9 Supplementary material

Supplementary Table 4.1 Baseline characteristics of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment or not (N=457).

Characteristics ¹⁴ , n (%)	Returned for follow-up (n=372)	Did not return for follow-up (n=85)	P
Age at baseline			
Mean (SD)	39.3 (10.5)	36.7 (10.5)	0.054
Gender ¹⁵			
Male	306 (82)	66 (78)	0.324
Female	66 (18)	19 (22)	
Housing stability in the past 3 months			
Stable	251 (67)	50 (59)	0.129
Unstable	121 (33)	35 (41)	
Incarceration in the past 3 months			
No	335 (90)	73 (86)	0.262
Yes	37 (10)	12 (14)	
Opioid injecting in the past 3 months			
No	225 (60)	52 (61)	0.906
Yes	147 (40)	33 (39)	
Cocaine injecting in the past 3 months			
No	166 (45)	39 (46)	0.833
Yes	206 (55)	46 (54)	
Amphetamine injecting in the past 3 months			
No	346 (93)	75 (88)	0.140
Yes	26 (7)	10 (12)	
Detoxification / inpatient therapy / therapeutic community participation in the past 3 months			
No	339 (91)	78 (92)	0.852
Yes	33 (9)	7 (8)	
OAT in the past 3 months			
No (among opioid users)	134 (36)	33 (39)	0.888
Yes (among opioid users)	118 (32)	26 (31)	
Ineligible (no opioid use)	120 (32)	26 (31)	
HCV antibody status			
Negative	205 (55)	50 (59)	0.534
Positive	167 (45)	35 (41)	
HIV status			
Negative	347 (93)	80 (94)	0.778
Positive	25 (7)	5 (6)	
Injecting cessation pattern in the past 3 months			
Persistent injecting	228 (61)	46 (54)	0.572
Cessation in 1/3 months	41 (11)	10 (12)	
Cessation in 2/3 months	56 (15)	14 (16)	
Cessation in 3/3 months	47 (13)	15 (18)	

¹⁴ L'origine ethnique a également été analysée selon que les participants sont revenus pour une visite de suivi ou non (N=457), après publication du chapitre 4 (241). Blanc : *returned for follow-up*, 335/371 (90%); *did not return*, 77/85 (91%). Autochtone : *returned for follow-up*, 15/371 (4%); *did not return*, 2/85 (2%). Autre : *returned for follow-up*, 21/371 (6%); *did not return*, 6/85 (7%). Test exact de Fisher, $P=0,701$.

¹⁵ Réfère à l'auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Toutefois, dans l'échantillon à l'étude, tous les participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes.

Chapitre 5 : Association entre les variations temporelles de la fréquence d'injection et l'incidence du VHC

Les résultats du chapitre 4 suggèrent qu'il est assez fréquent pour les PUDI de ne pas s'injecter pour des périodes d'un à trois mois (241). Ils suggèrent également que l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection d'un à trois mois pourrait aider celles-ci à diminuer leur risque d'acquisition du VHC, mais qu'il existe un effet dose-réponse de la longueur des périodes sans injection sur la réduction du risque d'acquisition du VHC.

Dans le chapitre 4, l'injection de drogues était évaluée de façon binaire (injection pour une période donnée : oui, non). Cependant, l'injection de drogues illicites peut aussi se faire à différentes fréquences, qui peuvent être maintenues ou encore varier à travers le temps (67). Plusieurs études suggèrent que l'injection à haute fréquence est associée à une augmentation du risque d'acquisition du VHC (45-49, 51), bien que ce risque tende à être évalué sur la base de la fréquence d'injection récente, sans tenir compte du fait que cette fréquence s'inscrit dans un *pattern* de stabilité ou d'instabilité. Une meilleure compréhension de l'effet des variations temporelles de la fréquence d'injection sur l'acquisition du VHC pourrait aider à l'élaboration de stratégies de prévention du VHC qui sont adaptées à la façon dont la fréquence d'injection évolue à travers le temps.

Les objectifs de l'analyse présentée dans le présent chapitre sont : (i) d'identifier les principales trajectoires de fréquence d'injection suivies sur 12 mois par nos participants, en s'assurant de considérer les fluctuations prenant place sur des périodes aussi courtes qu'un mois (objectif 1.2); et (ii) d'évaluer si ces diverses trajectoires ont un effet sur l'incidence du VHC (objectif 2.2). Le contenu de ce chapitre a été publié en 2021 dans la revue *International Journal of Drug Policy* (264).

5.1 Renseignements sur le manuscrit

Titre original : *Injecting frequency trajectories and hepatitis C virus acquisition: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada*

Auteurs : Emmanuel Fortier^{1,2,3}, Stine Bordier Høj¹, Marie-Pierre Sylvestre^{1,4}, Andreea Adelina Artenie⁵, Nanor Minoyan^{1,4}, Didier Jutras-Aswad^{1,6}, Jason Grebely⁷ et Julie Bruneau^{1,2}

Affiliations : ¹Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec; ²Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ³Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario; ⁴Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁵Sciences de la santé des populations, École de médecine, University of Bristol, Bristol, Royaume-Uni; ⁶Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁷The Kirby Institute, UNSW Sydney, Sydney, Australie.

Contribution : Emmanuel Fortier a contribué à la conception de l'étude, ainsi qu'effectué la majorité du nettoyage des données, de l'analyse de celles-ci et de l'interprétation des résultats. Il était également responsable de la rédaction du manuscrit. Stine Bordier Høj, Marie-Pierre Sylvestre, Andrea Adelina Artenie et Julie Bruneau ont contribué à la conception de l'étude, à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit. Enfin, Nanor Minoyan, Didier Jutras-Aswad et Jason Grebely ont tous contribué à l'interprétation des résultats et révisé le manuscrit de manière critique.

Autorisations : L'accord par écrit des co-auteurs et de l'éditeur du journal ont été obtenus pour inclure ce manuscrit dans la présente thèse. Ce manuscrit est protégé par des droits d'auteurs et ne peut être reproduit sans les autorisations nécessaires.

5.2 Abstract

Background: Frequent injecting increases hepatitis C (HCV) acquisition risk among people who inject drugs (PWID). However, few studies have examined how temporal fluctuations in injecting frequency may effect HCV infection risk. Thus, this study examined HCV incidence according to injecting frequency trajectories followed by PWID over one year in Montréal, Canada.

Methods: At three-month intervals from March 2011 to June 2016, HCV-uninfected PWID (never infected or cleared infection) enrolled in the Hepatitis Cohort (HEPCO) completed interviewer-administered questionnaires and HCV testing. At each visit, participants reported the number of injecting days (0–30 days) for each of the past three months. In previous work, using group-based trajectory modelling, we identified five injecting frequency trajectories followed by participants over one year (months 1–12 of follow-up), including sporadic, infrequent, increasing, decreasing, and frequent injecting. In this study, we estimated group-specific HCV incidence (months 1–63 of follow-up) using posterior probabilities to assign participants to their most likely trajectory group.

Results: Of 386 participants (mean age=40, 82% male¹⁶, never HCV-infected), 72 acquired HCV during 893 person-years of follow-up. HCV incidence for the whole study sample was 8.1 per 100 person-years (95%CI=6.4–10.1). Trajectory group-specific HCV incidences were highest for those injecting drugs with decreasing (23.9, 14.4–37.5) or increasing frequency (16.0, 10.1–24.3), intermediate for those injecting at consistently high frequency (10.2, 5.4–17.8), and lowest for those injecting infrequently (3.9, 2.2–6.5) or sporadically (4.3, 2.2–7.6).

Conclusion: Results suggest that PWID at highest HCV risk are those injecting at high frequency, either transitorily (increasing, decreasing injecting) or consistently (frequent injecting). This study highlights changes in injecting frequency as a potentially important dimension to consider among the factors leading to HCV acquisition. Clinical and public health interventions tailored to PWID with different injecting frequency profiles may contribute to HCV prevention.

5.3 Introduction

In many countries, incident hepatitis C virus (HCV) infections occur primarily among people who inject drugs (PWID), through receptive injecting equipment sharing (25, 28). Analyses within various cohort studies of PWID have further shown that high injecting frequency is a predictor of both receptive injecting equipment sharing and HCV infection (45-

¹⁶ Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

49, 51, 148). In Montréal, Canada, our team demonstrated that injecting (i) more than 30 times in one month or (ii) at least daily during a one-month period was associated with increased risks of primary HCV infection (45, 46, 49). In Vancouver, Canada, and in Sydney, Australia, PWID who injected drugs at least daily throughout a six-month period were at increased risk of primary HCV infection (48, 51). Finally, in San Francisco, USA, PWID who injected (i) daily or (ii) at least 100 times (vs. less than 30 times) over a one-month period were at greater risk of HCV acquisition (primary infection or reinfection) (47).

Drug injecting frequency can, however, vary over time. Cohort studies characterizing longitudinal injecting trajectories over periods of one to 20 years suggest considerable temporal changes in drug injecting among some PWID, and relative stability among others (64, 66, 67, 265). In Montréal, Canada, our team has identified five distinct short-term trajectory types, based on monthly injecting frequencies reported by HCV-uninfected PWID over a one-year period: three trajectories with stable injecting frequencies (sporadic; infrequent; frequent), and two trajectories with a change in injecting frequency over time (increasing; decreasing) (265)¹⁷. In Amsterdam, Netherlands, long-term injecting frequency patterns were identified, based on past six-month frequencies reported semi-annually by PWID over a 10-year period: two trajectories were marked by stable injecting frequencies over time (rare to none; daily), one was characterized by constantly changing past six-month frequencies (variable injecting), and two were marked by declines in frequency over time (slowly decreasing; rapidly decreasing) (67). Although not comparable, these two studies situate recent injecting frequency within a larger context of stability or change that differs across PWID.

HCV acquisition risk is typically examined in relation to recent injecting frequency, regardless of broader patterns of temporal variation (45-49). To our knowledge, only one study (the aforementioned Amsterdam-based cohort) has assessed HCV infection in relation to longitudinal trajectories of injecting frequency, which spanned 10 years. Results were not conclusive due to the small sample of HCV-negative participants, limiting statistical power (67). Therefore, it remains unclear whether the way in which injecting frequency evolves over

¹⁷ Réfère au contenu du chapitre 6 (chapitre suivant), qui avait déjà été publié dans une revue scientifique lorsque le contenu du présent chapitre a lui-même été publié dans une revue scientifique.

time contributes to HCV acquisition. Exploring this question could provide additional insights into the circumstances shaping risk of HCV acquisition, and inform the development of tailored prevention approaches based on the identification of injecting trajectories. Moreover, when assessing injecting frequency trajectories in relation to HCV infection risk, there are advantages to choosing a short-term timeframe (e.g., one year). From a clinical perspective, a patient's recent injecting frequency pattern (or trajectory) can be documented by their health providers and hint at investigating HCV infection and other vulnerabilities.

The objective of this descriptive and exploratory investigation was to examine HCV incidence rates in association with previously identified one-year injecting frequency trajectories among PWID in Montréal, Canada, i.e., sporadic, infrequent, frequent, increasing, and decreasing injecting (265).

5.4 Methods

5.4.1 Study participants and design

The sample was drawn from the Hepatitis Cohort (HEPCO) in Montréal, Canada, a prospective open cohort study of PWID established in 2004 to examine factors associated with HCV infection. Participant selection, study design, and data collection procedures are detailed elsewhere (241, 265). Briefly, for enrolment in HEPCO, participants had to be at least 18 years of age and have injected drugs in the past six months. Participants were enrolled through word-of-mouth, posters and cards, community-based services, and healthcare facilities. They gave informed consent in writing and, at each visit, received Can\$20 as compensation for their time. When required, on-site interviewers and nurses offered information and referral to addiction and health care, including mental health and HIV/HCV-related services. HEPCO was approved by the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Research Ethics Board and conforms to the Declaration of Helsinki.

This investigation extends a previous study of injecting frequency trajectories followed over one year by HCV-uninfected PWID enrolled in HEPCO (265). As detailed in Figure 5.1, the study sample included participants followed between March 2011 (when questionnaires

were updated to collect detailed injecting frequency data) and June 2016 (when data were extracted for trajectory analyses) (N=723) (265). Eligibility was further restricted to participants who were HCV-uninfected at minimally one visit during this period, as determined by a negative HCV antibody test (in participants never infected) or a negative HCV RNA test (in those previously infected) (518/723, 72%). The first assessment at which a participant tested negative for HCV was considered their baseline visit. Finally, to be included, participants had to return for follow-up within nine months of their baseline visit (i.e., they had to contribute observations for at least six of the first 12 months of follow-up) (386/518, 75%).

5.4.2 Data collection

Visits were scheduled every three months. At each visit, participants completed an interviewer-administered questionnaire eliciting information on sociodemographic characteristics, drug use and related behaviours, and treatment for addiction, HIV, and HCV. A modified timeline follow-back method, involving the use of visual calendars to help answer some of the interviewer's questions, was used to increase the validity and reliability of retrospective self-reported substance use data (234, 235).

Venous blood sampling was also performed at each visit. HCV antibody testing was conducted using AxSYM (Abbott, Chicago, USA), and HCV RNA testing was conducted using COBAS AMPLICOR or COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test version 2.0 (Roche, Rotkreuz, Switzerland). Interviewers were unaware of HCV RNA statuses at the time of interviews.

5.4.3 Variables of interest

5.4.3.1 Primary exposure: One-year injecting frequency trajectories

The primary exposure is derived from the aforementioned study of one-year injecting frequency trajectories in HEPCO (265)¹⁸. At each assessment, participants were asked to

¹⁸ Réfère au contenu du chapitre 6 (chapitre suivant), qui avait déjà été publié dans une revue scientifique lorsque le contenu du présent chapitre a lui-même été publié dans une revue scientifique.

report the number of days on which they had injected in each of the past three months, using a discrete scale from 0 to 30 days, and monthly injecting frequencies reported for the first 12 months of follow-up were analysed using group-based trajectory modelling (265). Group-based trajectory modeling is a statistical method used to identify latent groups of individuals that share similar trajectories for a selected outcome (in this case, monthly injecting frequency) and allows approximation of archetypal tendencies for that outcome over time (i.e., trajectory types) (236, 239, 265).

The modelling approach is detailed elsewhere (265)¹⁹. Briefly, injecting frequency trajectories were estimated using a censored normal model. To select the optimal number of groups, forward selection was conducted, starting with one trajectory group, and gradually increasing the number estimated. Model fit improvement was examined using the Bayesian Information Criterion (BIC), and the meaningfulness of BIC changes was assessed using a Bayes factor approximation: $\exp(BIC_j - BIC_i)$ (Supplementary Table 5.1). To refine the trajectory shapes, backward selection of parameters modeling time was conducted, starting with a quartic polynomial order for each group and retaining statistically significant parameters ($P < 0.05$) (Supplementary Table 5.1).

After model estimation, we calculated individual probabilities of trajectory group membership (i.e., posterior probabilities), and assigned each participant to their most likely trajectory group. Then, model adequacy (average posterior probabilities > 0.70 ; odds of correct classification > 5 ; and close correspondence between estimated proportions of the study population following trajectories and proportions of the participants assigned to trajectory groups) and relevance (distinctiveness showed by narrow 95%CI with minimal overlaps; sample sizes ≥ 30 participants; and clinical plausibility and significance) were examined. When relevance was equivocal, a more parsimonious model was estimated (Supplementary Table 5.1) (236, 239, 265).

A six-group model was initially estimated (Supplementary Table 5.1). Its relevance was however equivocal, as one trajectory was similar to another trajectory in terms of clinical significance, and its group size was too small ($n=20$). Instead, a five-group model was

¹⁹ Voir la section 6.4.4 pour plus de détails sur la méthode de modélisation utilisée.

estimated and selected²⁰, which showed high classification certainty (e.g., average posterior probabilities >0.90 and odds of correct classification >40 for all groups; Supplementary Table 5.2) and distinctiveness (265).

The five injecting frequency trajectories are characterized as follows: For ‘sporadic injecting’, the estimated mean number of injecting days per month ranged from 0.4 (months 7–10) to 2.5 (month 1). For ‘infrequent injecting’, the estimated mean number of injecting days was 5.5 for all months. For ‘increasing injecting’, the estimated mean number of injecting days increased from 11.1 (month 1) to 22.4 (month 12). For ‘decreasing injecting’, the estimated mean number of injecting days decreased from 26.5 (month 2) to 3.0 (month 10). Finally, for ‘frequent injecting’, the estimated mean number of injecting days fluctuated between 27.1 (months 2 and 3) and 29.2 (month 9).

5.4.3.2 Outcome: HCV acquisition

Participants were at risk of primary HCV infection (HCV antibody-negative, HCV RNA-negative) or HCV recurrence (reinfection or relapse; HCV antibody-positive, HCV RNA-negative). Incident infections were documented with newly positive tests for HCV antibody and/or HCV RNA. They were estimated to occur at the midpoint between the last negative and first positive test. The entire study period was considered for incidence analyses (March 2011 to June 2016; max. 63 months).

5.4.3.3 Sociodemographic and behavioural covariates

To characterize the study sample, sociodemographic, behavioural, and clinical variables previously associated with injecting frequency or identified as predictors of HCV infection were measured at baseline (45-50, 54, 57, 59, 64, 66, 153, 154, 241, 266, 267). These variables included: age; gender (male/female²¹); education (completed high school/did not); recent monthly income; recent incarceration (no/yes); duration of injecting drug use; recent opioid, cocaine, and amphetamine use (injecting and non-injecting; no/yes); recent alcohol

²⁰ Les cinq trajectoires de fréquence d’injection estimées sont présentées visuellement à la *Figure 6.3*.

²¹ Réfère à l’auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Le genre « autre » n’a pas été intégré dans cet article, puisque dans l’échantillon de PUDI à l’étude, l’ensemble des participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes seulement.

and cannabis use (no/yes); recent receptive injecting equipment sharing (no/yes); recent needle and syringe program (NSP) coverage (<100%/≥100% of needles and syringes obtained from safe sources); recent opioid agonist therapy (OAT, no/yes); recent use of other addiction treatment services, including detoxification, inpatient therapy, and therapeutic community (no/yes); and lifetime history of HCV and HIV treatment (no/yes). ‘Recent’ referred to the past three months.

5.4.4 Statistical analyses

Descriptive statistics were used to characterize participants at baseline, both overall and by one-year injecting frequency trajectory group. Categorical variables were described using frequency distributions and continuous variables using means (and standard deviations) or medians (and first and third quartiles: Q1, Q3). Baseline characteristics were compared across trajectory groups using χ^2 or Fisher’s exact tests for categorical variables and Kruskal-Wallis tests for continuous variables.

In the primary analysis, HCV incidence rates were estimated using data collected over the entire study period (months 1–63), which includes the one-year follow-up period over which injecting frequency trajectories were estimated (months 1–12). Incidence rates were estimated overall and for each trajectory group using the person-time method, and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using the Poisson distribution. Incidence rates were compared across trajectory groups by examining whether incidence rate ratios (IRR) were statistically different from 1, after Bonferroni correction. Finally, cumulative incidence curves were plotted for each trajectory group to illustrate the distribution of HCV infection events over the entire study period, and groups were compared using log-rank testing.

While allowing inclusion of the entire study sample in the ‘at-risk’ subset, the primary analysis did not permit assessment of temporality between one-year injecting frequency trajectories and HCV acquisition risk. Therefore, in a sensitivity analysis, we stratified HCV incidence rates by the period up to, and the one following, estimation of trajectories (months 1–12, 13–63). In the first stratum, all participants were included (N=386); in the second, only participants who remained uninfected and still in follow-up as of month 13 were included (n=273).

P-values were two-sided, with $P < 0.05$ used as a significance criterion. Analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

5.5 Results

Of 518 eligible participants, 386 (75%) returned for follow-up within nine months of baseline and were included in the analyses. The mean age was 40.0 and 82% (316/386) were male²² (Table 5.1). Participants who did not return in time for follow-up (132/518, 25%; excluded) were similar to those who did return in terms of baseline characteristics, except for age (36.9 vs. 40.0) and monthly income (Can\$1264 vs. Can\$1329) (Supplementary Table 5.3). The median follow-up time was 20.2 months (Q1–Q3=5.8–38.3), the median number of assessments was 6.0 (Q1–Q3=3.0–11.0), and the median time between visits was 3.0 months (Q1–Q3=2.9–3.5).

5.5.1 Baseline characteristics according to trajectory groups

Table 5.2 presents the distribution of participants across five injecting frequency trajectory groups, with group assignment based on the maximum posterior probability of group membership: sporadic (99/386, 26%), infrequent (132/386, 34%), increasing (61/386, 16%), decreasing (44/386, 11%), and frequent injecting (50/386, 13%). Overall, participants in the sporadic and infrequent injecting groups were slightly older and reported lower income than those in the increasing, decreasing, and frequent injecting groups; those in the frequent injecting group were also more likely to be female²³. The duration of injecting drug use was similar in all five trajectory groups. The prevalence of recent cocaine, opioid, and amphetamine injecting was lowest in the sporadic injecting group; opioid and amphetamine injecting were also relatively uncommon in the infrequent injecting group. Recent consumption of other drugs, including alcohol and cannabis, did not appear to differ across groups. Recent receptive injecting equipment sharing was most prevalent in the frequent and increasing injecting groups. Complete NSP coverage, among those who reported recent injecting (331/386, 86%), was less prevalent in the sporadic injecting group (35/56, 63%)

²² Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

²³ Réfère à l'auto-identification comme femme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

compared to the infrequent (100/123, 81%), increasing (52/58, 90%), decreasing (39/44%, 89%), and frequent (44/50, 88%) injecting groups. Finally, participants in the sporadic, infrequent, and increasing injecting groups were more likely to report having received treatment for HCV in their lifetime than those in the decreasing and frequent injecting groups.

5.5.2 HCV incidence according to trajectory groups

Seventy-two participants contracted HCV during 893 person-years of follow-up, including 40/72 (56%) in the first year of follow-up. As presented in Table 5.3, considering the entire study period, incidence rates were highest in the decreasing (23.9 per 100 person-years, 95%CI=14.4–37.5) and increasing (16.0, 95%CI=10.1–24.3) injecting groups, intermediate in the frequent injecting group (10.2, 95%CI=5.4–17.8), and lowest in the infrequent (3.9, 95%CI=2.2–6.5) and sporadic (4.3, 95%CI=2.2–7.6) injecting groups. Cumulative HCV incidence curves were consistent with these results (Figure 5.2) and log-rank testing showed statistically different survival rates across trajectory groups. Pairwise hypothesis testing (Table 5.4), after Bonferroni correction, indicated that incidence rates were statistically lower in the sporadic and infrequent injecting groups than in the increasing and decreasing injecting groups. However, the incidence rate in the frequent injecting group did not differ to a statistically significant degree from any of the four other groups.

Table 5.5 presents results of the sensitivity analyses. HCV incidence rates were highest in the first year of follow-up, concurrent to the determination of one-year injecting frequency trajectories, and decreased thereafter. While group differences in HCV incidence rate appeared more pronounced in the first year of follow-up, the pattern of group differences remained comparable across the three different time periods assessed, with the decreasing and increasing injecting groups showing the highest HCV incidence rates in all three analyses.

5.6 Discussion

This study examined HCV incidence according to one-year injecting frequency trajectories in a sample of PWID in Montréal, Canada. Incidence was highest among participants whose injecting frequency evolved throughout the first 12 months of follow-up

(increasing, decreasing injecting), intermediate among those who maintained a high frequency (frequent injecting), and lowest among those who maintained a low injecting frequency during that year (sporadic, infrequent injecting). Incidence was highest during the first year of follow-up (i.e., contemporaneous to the assessment of injecting frequency trajectories) and trajectory group differences, in terms of incidence, appeared most pronounced during this period. However, comparable patterns were identified when incidence was assessed over different follow-up periods, including when the first 12 months of follow-up are excluded. Altogether, findings provide new insights into subpopulations of PWID at higher risk of HCV acquisition, in addition to how broader temporal contexts might factor into the relationship between drug injecting behaviours and HCV acquisition. These new insights may help inform the development of targeted clinical and public health strategies to prevent HCV transmission.

5.6.1 Injecting frequency trajectories and HCV acquisition

Participants who injected frequently at some point during the first year of follow-up (increasing, decreasing, frequent) had higher levels of HCV infection risk relative to those who maintained low frequencies (sporadic, infrequent). This finding aligns with the already well-established association between high injecting frequency and HCV acquisition risk (45-49, 51). However, the present study extends these findings by illustrating that temporal injecting frequency variations, regardless of their direction, may also play an important role in influencing HCV acquisition risk. Specifically, we found that after Bonferroni correction, only participants whose injecting frequency evolved over the first year of follow-up (increasing, decreasing) were statistically at higher HCV acquisition risk relative to those who maintained low frequencies over that same period of time.

The prevalence of receptive injecting equipment sharing at baseline was elevated in the increasing and frequent injecting groups, but not in the decreasing injecting group. This finding may suggest that individuals who inject with decreasing frequency over a period of approximately one year are at increased HCV acquisition risk through different mechanisms than those of people who inject with high or increasing frequency.

Possible reasons for PWID to reduce their injecting frequency are numerous. First, some may do so voluntarily, e.g., through self-motivation or engagement in addiction

treatment. However, in the process of decreasing their injecting frequency, PWID may limit the amount of sterile equipment they collect to suit their anticipated needs, without taking into account the possibility of impromptu events (e.g., unexpected encounters with injecting partners, sudden craving/withdrawal symptoms, or acutely stressful situations) that could lead to injecting with equipment on hand, including used equipment (268). A similar mechanism may explain why full NSP coverage was least prevalent in the sporadic injecting group: PWID who inject only sporadically may tend to try not to inject at all and may not be prepared or equipped for unexpected relapses.

Second, PWID may reduce their injecting frequency because of contexts that are unfavourable for injecting (e.g., incarceration, hospitalization, shortage of drugs, or income reductions) or transitory situations that reflect competing priorities (e.g., increased efforts to find housing or a new job) (50, 70, 241). Many of these situations may not only prevent PWID from injecting drugs at their usual frequency, but also compromise their engagement in harm reduction strategies and their ability to always inject safely. Overall, while injecting frequency reductions may be perceived as beneficial by health professionals or PWID, findings suggest that this period may also be a one of increased vulnerability and need for support.

5.6.2 Characterizing injecting frequency trajectory groups

In addition to receptive injecting equipment sharing and NSP coverage, other baseline participant characteristics were examined across trajectory groups to explore how the varied composition of groups might explain differences in HCV incidence. First, younger participants, females²⁴, and those who reported higher recent income at baseline were overrepresented in groups featuring frequent injecting at some point during the first year of follow-up (increasing, decreasing, frequent). Age trends could be explained by the natural history of drug injecting, as previous studies have shown that higher injecting frequency is more commonly reported by younger PWID, while older PWID are more likely to inject less frequently or stop using (74, 80). With respect to gender differences in injecting frequency, the evidence is mixed (153, 269, 270), although previous studies have indicated that female²⁵

²⁴ Réfère à l'auto-identification comme femme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

²⁵ *Ibid.*

PWID are more likely to be stigmatized, be involved in sex work, and have partners who control their drug behaviours, and less likely to engage in, and adhere to addiction treatment and services, all of which may lead them to inject regularly at high frequencies (153, 174, 271, 272). Lastly, the observation of higher income among those who reported high injecting frequency at some point during the first year of follow-up may seem counterintuitive to some, as better socioeconomic status is generally associated with better health (273). However, in a cohort of PWID in Vancouver, Canada, higher income was associated with greater expenditure on drugs and increased likelihood of daily opioid injecting, cocaine injecting, and crack cocaine smoking, suggesting overall that higher income is a marker of drug use and injecting (36).

Second, study participants who reported a lifetime history of HCV treatment were overrepresented in trajectory groups featuring an initially low injecting frequency (sporadic, infrequent, increasing). This might suggest a dampening effect of HCV treatment on injecting frequency, potentially explained by repeated counselling throughout the treatment period (266). However, existing evidence on the relationship between HCV treatment and subsequent drug injecting is limited, mixed, and predates availability of direct-acting antiviral treatments (266, 274). This finding may alternatively reflect the fact that PWID who were offered and accessed HCV treatment before 2017 tended to be those who no longer injected or rarely did so (275-277).

Altogether, while associations between one-year injecting frequency patterns and HCV incidence may be partly explained by individual characteristics within trajectory groups, such as age, gender, income, injecting equipment sharing, NSP coverage, and lifetime history of HCV treatment, our results suggest that the stability (and/or variation) dimension of drug injecting should also be considered when developing strategies to reduce HCV transmission.

5.6.3 Temporal sequencing of trajectories and HCV acquisition

In this study, most HCV infections were contracted during the first 12 months of follow-up. This is consistent with findings from other cohort studies of PWID (278-281), and may be partly attributable to the high infectivity of HCV (47), but also to possible behavioural changes due to regular follow-up and counselling in the context of the study (282). Within our

cohort, for instance, we previously showed decreases in drug injecting and receptive syringe sharing over time among participants notified of recent HCV seroconversion (283).

Taken together, these factors complicate the assessment of relations between injecting frequency trajectories and HCV infection risk, both of which unfold over time and necessitate consideration of how temporal sequencing might influence findings. In our study, the primary incidence analysis included all HCV infection events over the entire study period (months 1–63), including those that occurred during the period over which injecting frequency trajectories were estimated (months 1–12), thereby precluding the interpretation of one-year injecting frequency trajectories as predictors of HCV acquisition. Nonetheless, sensitivity analyses resulted in variations of HCV incidence rates in relation to trajectories that were comparable, pointing to a similar interpretation of results when excluding the first year of follow-up.

5.6.4 Clinical and public health implications

Our findings have several implications for clinical and public health programming. At the clinical level, our findings suggest that health professionals should routinely monitor recent drug injecting frequency, e.g., in the past year (among other high-risk behaviours, including receptive injecting equipment sharing), to identify not only individuals who injected frequently or with increasing frequency, but also those who injected with decreasing frequency. For PWID who fit these profiles, professionals should adopt a patient-centred approach with an emphasis on enhanced safe injecting practice counselling, referral to harm reduction services, and periodic screening for blood-borne infections. For PWID whose injecting frequency tended to change over time, professionals should identify the reasons for these changes, provide referrals that meet their needs, and intensify clinical follow-up and support during transition periods. With the availability and recognised efficacy of HCV treatment for active PWID (284), our findings also underscore the relevance of tailored, person-centered harm reduction approaches that are informed by injecting frequency trajectories before, during, and after HCV treatment.

Regarding public health programming, findings support the development and implementation of interventions to help PWID maintain low injecting frequencies. Among

existing harm reduction strategies, OAT has the strongest evidence of an effect in reducing injecting frequency (59, 80, 205, 206, 285). In contrast, the effect of NSP on injecting frequency has been poorly documented, with some studies showing a decreasing effect and others showing no effect (80, 267, 285). However, both OAT and NSP have been shown to reduce receptive injecting equipment sharing among PWID (59, 205, 206, 285). Moreover, OAT has been shown to decrease the HCV acquisition risk among PWID, and even more so when combined with high NSP coverage (54). Thus, strategies to maximize OAT and NSP coverage, particularly in PWID who inject at high or varying frequencies, are warranted. Finally, a previous study from our group demonstrated that PWID who followed an improving housing stability trajectory were less likely than others to inject with increasing frequency, suggesting that providing supportive housing to PWID in need may help them maintain low injecting frequencies (265)²⁶.

5.6.5 Limitations

This study is subject to limitations. In the main analysis, injecting frequency trajectories (estimated using group-based trajectory modelling) and HCV incidence were measured simultaneously during the first 12 months of follow-up. While this design provided descriptive results on HCV incidence rates in relation to short-term injecting frequency patterns, it did not allow for the examination of temporality. However, sensitivity analyses exploring the association of interest by excluding events that occurred in the first year showed variations between incidences that were comparable to those in the primary analysis, strengthening our findings. Moreover, as with any observational study, our results are subject to confounding. Further work is needed to disentangle the true effect of injecting frequency patterns on HCV risk from potential confounding, which could be attributed to factors such as age, gender, income, injecting equipment sharing, NSP coverage, and lifetime history of HCV treatment. This would require more complex analyses to account for the time-varying aspect of confounders, as we did for the injecting frequency. Nevertheless, our findings are a

²⁶ Réfère au contenu du chapitre 6 (chapitre suivant), qui avait déjà été publié dans une revue scientifique lorsque le contenu du présent chapitre a lui-même été publié dans une revue scientifique.

significant addition to the body of knowledge on dynamics of injecting behaviour in relation to HCV infection.

Additional limitations should be acknowledged. First, study participants do not constitute a random sample of the broader PWID population in Montréal, Canada, which limits generalizability to this population, despite efforts made to diversify recruitment sources and maximize representativeness. However, baseline participant characteristics were overall comparable to those of other Montréal-based samples (286). Second, as with any cohort study of this nature, the follow-up starting point is a concern, as participants may enter the cohort at different stages of their injecting career, which in turn may affect the observed associations. However, the mean duration of injecting drug use was similar across all trajectory groups, reinforcing our confidence in the results. Loss to follow-up is also a concern in cohort studies. In ours²⁷, participants who did not return for follow-up within nine months (excluded) were of lower age and income than those who did (included). This might have affected HCV incidences if excluded participants were more likely to be classified into certain groups and if their follow-up likelihood depended on their HCV infection status. However, most participants were likely not aware of new HCV infection outside of cohort testing. Third, the estimation of latent injecting frequency trajectories is subject to classification errors, which could bias associations with HCV acquisition (287). The risk of this occurring is however limited because average posterior probabilities were >0.90 for all trajectory groups, which suggests high classification certainty (236, 239). Fourth, HCV recurrences might have been under-ascertained as spontaneous clearance of reinfections may have occurred between visits. Lastly, social desirability bias might have occurred, although research has indicated that self-reported data on drug use and behaviours, when collected from drug-using populations, are generally reliable and valid (263).

²⁷ 386/518 participants (75%) sont revenus pour une visite de suivi dans les neuf mois suivant leur visite initiale et ont été inclus, un taux de rétention qui, *a priori*, est sous-optimal (<80%) (261, 262).

5.7 Conclusion

In this investigation, we examined whether HCV incidence differed according to one-year injecting frequency trajectories in a sample of PWID in Montréal, Canada. Injecting frequently at some point over the first year of follow-up (increasing, decreasing, frequent) appeared to be associated with a greater HCV acquisition likelihood compared to maintaining low injecting frequencies (sporadic, infrequent) over that same period. Our findings extend the evidence base on injecting frequency in relation to HCV acquisition risk by highlighting recent (e.g., past-year) temporal stability (and/or variation) as a potentially important factor to consider among those leading to HCV infection. Our findings further suggest that injecting frequency should be regularly monitored to identify PWID at increased HCV infection risk, including not only those who tend to inject with high frequency, but also those who report recent (e.g., past-year) injecting frequency pattern changes, whether increasing or decreasing. For those who fit these profiles, increased support by health professionals and engagement in harm reduction services (e.g., OAT and high NSP coverage) could potentially help prevent HCV transmission.

5.8 Tables and figures

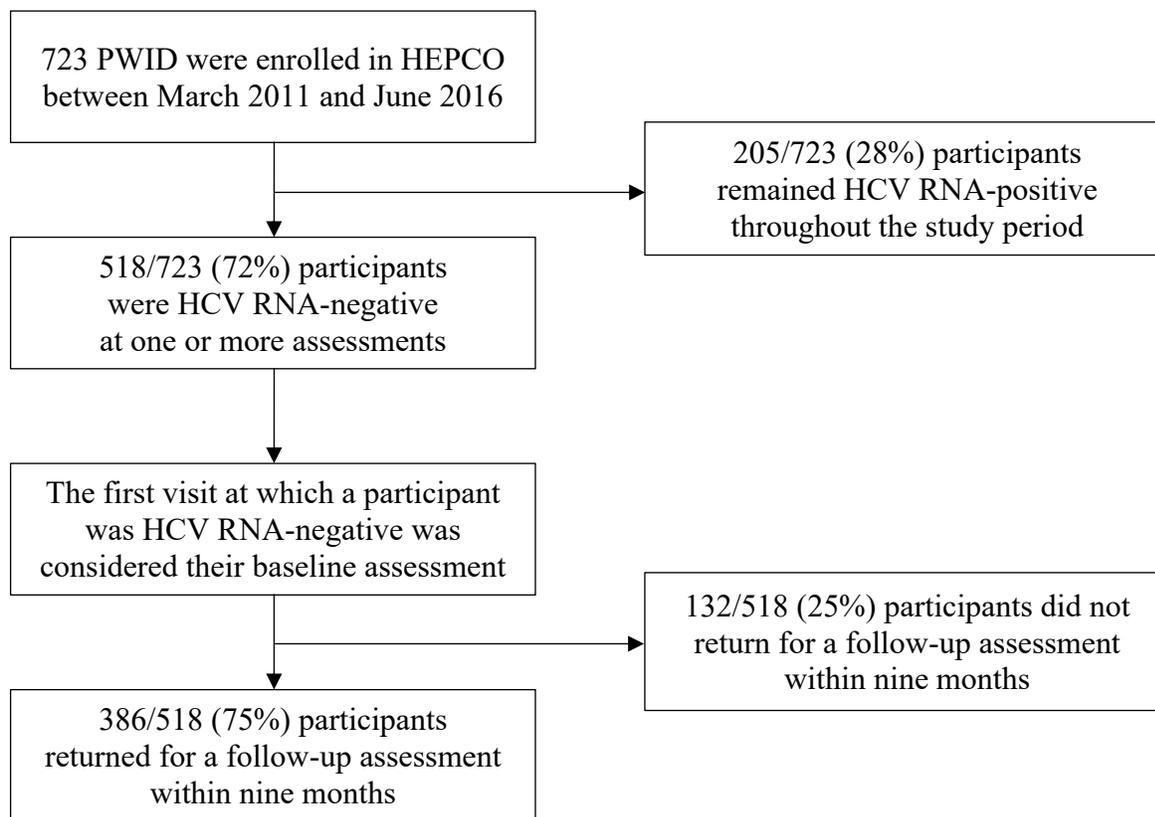


Figure 5.1. Flowchart detailing the inclusion and exclusion of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.

Table 5.1. Baseline characteristics of participants at risk of HCV acquisition enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months (N=386).

Characteristics ²⁸	n (%)
Mean age (SD), in years	40.0 (10.5)
Female gender ²⁹	70 (18)
Did not complete high school	150 (39)
Mean monthly income in the past 3 months (SD), in Can\$	1329 (946)
Incarceration in the past 3 months	41 (11)
Duration of injecting drug use (SD), in years	14.6 (10.5)
Opioid use in the past 3 months	227 (59)
Injecting	214 (55)
Non-injecting	64 (17)
Cocaine use in the past 3 months	284 (74)
Injecting	211 (55)
Non-injecting	231 (60)
Amphetamine use in the past 3 months	110 (29)
Injecting	27 (7)
Non-injecting	99 (26)
Alcohol use in the past 3 months	272 (70)
Cannabis use in the past 3 months	249 (65)
Receptive injecting equipment sharing in the past 3 months	82 (21)
NSP coverage in the past 3 months	—
Incomplete (<100% safe needle and syringe sources)	61 (16)
Complete (≥100% safe needle and syringe sources)	270 (70)
No drug injecting in the past 3 months	55 (14)
OAT in the past 3 months	137 (35)
Other addiction treatment in the past 3 months*	29 (8)
Cleared HCV infection (positive HCV antibody status)	201 (52)
Positive HIV status	28 (7)
Lifetime history of HCV treatment	108 (28)
Lifetime history of HIV treatment	22 (6)

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

²⁸ L'origine ethnique a aussi été analysée (N=386), après publication du chapitre 5 (264): Blanc, 350/385 (91%); Autochtone, 13/385 (3%); et autres origines ethniques, 22/385 (6%).

²⁹ Réfère à l'auto-identification comme femme, en opposition à l'auto-identification comme homme ou comme genre autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Néanmoins, dans l'échantillon de PUDI à l'étude, l'ensemble des participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes seulement.

Table 5.2. Baseline characteristics of participants at risk of HCV acquisition enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by one-year injecting frequency trajectory groups (N=386).

Characteristics ³⁰ , n (%)	Sporadic injecting (n=99)	Infrequent injecting (n=132)	Increasing injecting (n=61)	Decreasing injecting (n=44)	Frequent injecting (n=50)	P
Mean age (SD), in years	41.6 (9.7)	42.3 (10.3)	38.7 (10.0)	35.6 (10.7)	36.0 (10.4)	<.001
Female gender ³¹	13 (13)	23 (17)	11 (18)	6 (14)	17 (34)	0.029
Did not complete high school	36 (36)	52 (39)	26 (43)	18 (41)	18 (37)	0.918
Mean monthly income in the past 3 months (SD), in Can\$	1165 (951)	1186 (688)	1387 (1197)	1722 (1040)	1618 (961)	<.001
Incarceration in the past 3 months	15 (15)	10 (8)	9 (15)	4 (9)	3 (6)	0.218
Duration of injecting drug use (SD), in years	13.5 (9.7)	16.0 (11.1)	15.1 (10.2)	14.4 (10.6)	12.8 (10.8)	0.266
Opioid use in the past 3 months	35 (35)	61 (46)	48 (79)	39 (89)	44 (88)	<.001
Injecting	28 (28)	55 (42)	48 (79)	39 (89)	44 (88)	<.001
Non-injecting	17 (17)	21 (16)	10 (16)	6 (14)	10 (20)	0.943
Cocaine use in the past 3 months	66 (66)	103 (78)	48 (79)	28 (64)	39 (78)	0.119
Injecting	35 (35)	84 (64)	39 (64)	23 (52)	30 (60)	<.001
Non-injecting	58 (58)	87 (66)	35 (57)	21 (48)	30 (60)	0.295
Amphetamine use in the past 3 months	27 (27)	38 (29)	23 (38)	11 (25)	11(22)	0.417
Injecting	4 (4)	5 (4)	8 (13)	5 (11)	5 (10)	0.063
Non-injecting	27 (27)	37 (28)	18 (30)	8 (18)	9 (18)	0.430
Alcohol use in the past 3 months	68 (69)	100 (76)	44 (72)	26 (59)	34 (68)	0.299
Cannabis use in the past 3 months	61 (62)	87 (66)	42 (69)	32 (73)	27 (54)	0.321
Receptive injecting equipment sharing in the past 3 months	12 (12)	19 (14)	22 (36)	8 (18)	21 (42)	<.001
NSP coverage in the past 3 months	—	—	—	—	—	—
Incomplete (<100% safe sources)	21 (21)	23 (17)	6 (10)	5 (11)	6 (12)	
Complete (≥100% safe sources)	35 (35)	100 (76)	52 (85)	39 (89)	44 (88)	<.001
No injecting in the past 3 months	43 (43)	9 (7)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	
OAT in the past 3 months	30 (30)	44 (33)	29 (48)	17 (39)	17 (34)	0.236
Other addiction treatment in the past 3 months*	9 (9)	12 (9)	6 (10)	0 (0)	2 (4)	0.218
Cleared HCV infection (antibody positive)	50 (51)	68 (52)	38 (62)	20 (45)	25 (50)	0.474
Positive HIV status	4 (4)	12 (9)	6 (10)	2 (5)	4 (8)	0.508
Lifetime history of HCV treatment	33 (33)	39 (30)	21 (34)	6 (14)	9 (18)	0.044
Lifetime history of HIV treatment	2 (2)	12 (9)	4 (7)	2 (5)	2 (4)	0.227

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

³⁰ L'origine ethnique a été évaluée selon les trajectoires de fréquence d'injection (N=386), après publication du chapitre 5 (264). Blanc : *sporadic injecting*, 86/99 (87%); *infrequent*, 124/132 (94%); *increasing*, 56/60 (93%), *decreasing*, 38/44 (86%); et *frequent*, 46/50 (92%). Autochtone : *sporadic*, 4/99 (4%); *infrequent*, 3/132 (2%); *increasing*, 1/60 (2%), *decreasing*, 2/44 (5%); et *frequent*, 3/50 (6%). Autre: *sporadic*, 9/99 (9%); *infrequent*, 5/132 (4%); *increasing*, 3/60 (5%), *decreasing*, 5/44 (9%); et *frequent*, 1/50 (2%). Test exact de Fisher, $P=0,418$.

³¹ Réfère à l'auto-identification comme femme, indépendamment du sexe assigné à la naissance.

Table 5.3. HCV acquisition among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPACO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by HCV infection type (based on previous exposure) and by one-year injecting frequency trajectory group (N=386).

	No. of participants at risk of HCV (% of total)	Summed person-years of observation	No. of participants who contracted HCV (% of no. at risk)	HCV incidence rate per 100 person-years (95%CI)
Types of HCV infection				
Primary HCV infection	185 (48)	415.8	29 (16)	7.0 (4.8–9.9)
HCV recurrence	201 (52)	478.2	43 (21)	9.0 (6.6–12.0)
Overall	386 (100)	893.0	72 (19)	8.1 (6.4–10.1)
One-year injecting frequency trajectories				
Sporadic injecting	99 (26)	234.6	10 (10)	4.3 (2.2–7.6)
Infrequent injecting	132 (34)	355.0	14 (11)	3.9 (2.2–6.5)
Increasing injecting	61 (16)	124.7	20 (33)	16.0 (10.1–24.3)
Decreasing injecting	44 (11)	71.0	17 (39)	23.9 (14.4–37.5)
Frequent injecting	50 (13)	107.6	11 (22)	10.2 (5.4–17.8)
Overall	386 (100)	893.0	72 (19)	8.1 (6.4–10.1)

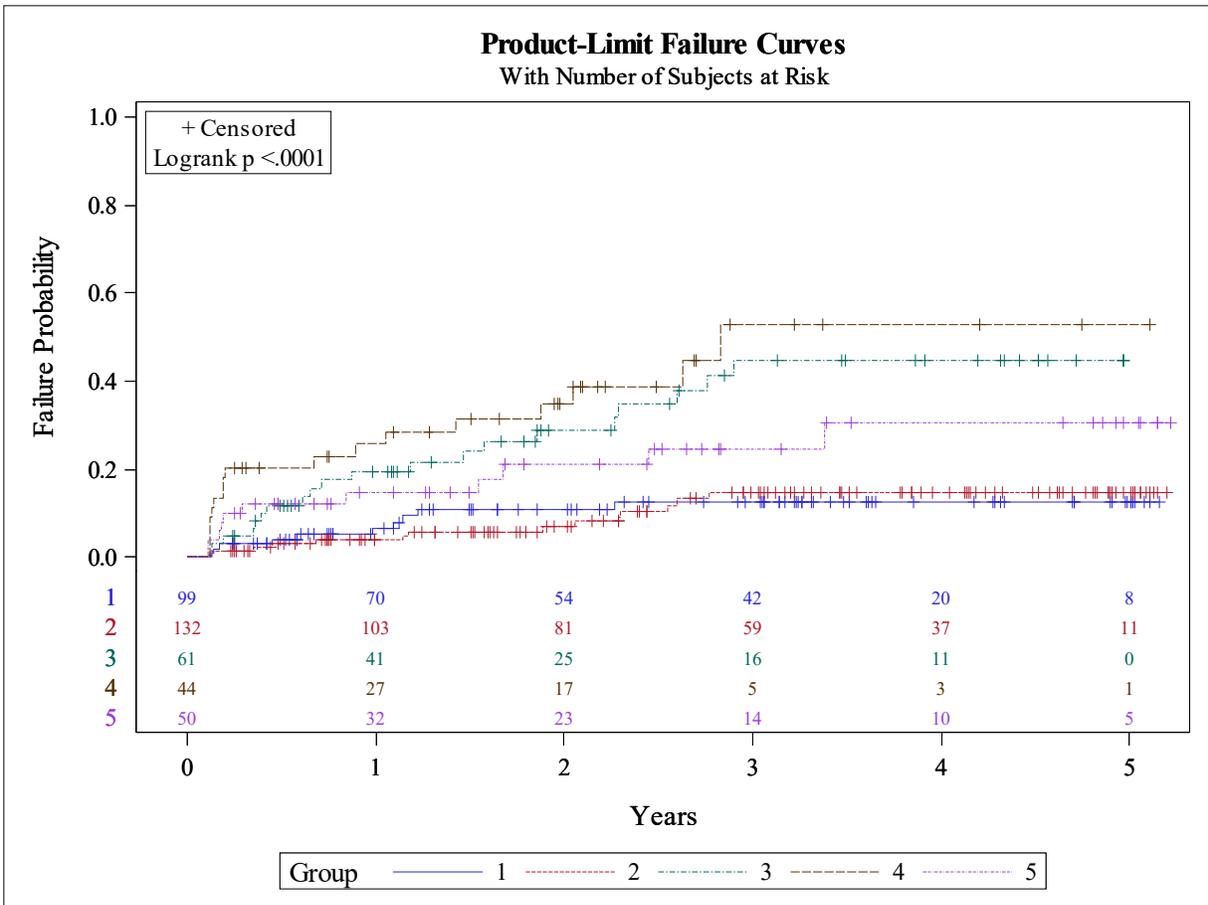


Figure 5.2 Cumulative HCV incidence curves among participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study and who returned for a follow-up assessment within nine months, by injecting frequency trajectory groups (N=386, months 1–63).

Caption: A total of five curves are displayed: sporadic (group 1), infrequent (group 2), increasing (group 3), decreasing (group 4), and frequent injecting (group 5). Groups were compared using log-rank testing.

Table 5.4. Incidence rate ratios (IRR) and 95%CI reflecting pairwise comparisons of HCV incidence rates among one-year injecting frequency trajectory groups (N=386).

Numerator Denominator	Sporadic injecting	Infrequent injecting	Increasing injecting	Decreasing injecting	Frequent injecting
Sporadic injecting	—	0.9 (0.4–2.2)	3.8 (1.8–8.4)*	5.6 (2.6–12.8)*	2.4 (1.0–5.8)
Infrequent injecting	1.1 (0.5–2.4)	—	4.1 (2.1–8.2)*	6.1 (3.0–12.6)*	2.6 (1.1–5.8)
Increasing injecting	0.3 (0.1–0.6)*	0.2 (0.1–0.5)*	—	1.5 (0.8–2.9)	0.6 (0.3–1.3)
Decreasing injecting	0.2 (0.1–0.4)*	0.2 (0.1–0.3)*	0.7 (0.3–1.3)	—	0.4 (0.2–0.9)
Frequent injecting	0.4 (0.2–1.0)	0.4 (0.2–0.9)	1.6 (0.8–3.4)	2.3 (1.1–5.2)	—

* $P < 0.05$ after Bonferroni correction

Table 5.5. Sensitivity analyses. HCV incidence rates per 100 person-years (with 95%CI), overall and by one-year injecting frequency trajectory group, over different study periods (N=386).

	Months 1–63: over the entire study period (n=386)	Months 1–12: over the first year of follow-up (n=386)	Months 13–63: after the first year of follow-up (n=273)
No. of events (%)	72 (19)	40 (10)	32 (12)
Overall	8.1 (6.4–10.1)	14.8 (10.7–20.0)	5.7 (3.9–7.9)
Sporadic injecting	4.3 (2.2–7.6)	8.6 (3.5–18.0)	2.7 (0.9–6.5)
Infrequent injecting	3.9 (2.2–6.5)	5.0 (1.8–11.2)	3.8 (1.9–7.0)
Increasing injecting	16.0 (10.1–24.3)	26.8 (14.1–46.5)	12.1 (5.9–22.2)
Decreasing injecting	23.9 (14.4–37.5)	41.8 (22.0–72.7)	15.6 (6.3–32.5)
Frequent injecting	10.2 (5.4–17.8)	20.8 (9.1–41.2)	5.9 (1.9–14.3)

5.9 Supplementary material

Supplementary Table 5.1. Model selection for one-year injecting frequency trajectories.

Number of groups	Polynomial order	BIC	$\exp(\text{BIC}_j - \text{BIC}_i)$
1	4	-10 114.74	
2	4,4	-9214.28	>1000
3	4,4,4	-8922.82	>1000
4	4,4,4,4	-8773.09	>1000
5	4,4,4,4,4	-8662.89	>1000
6	4,4,4,4,4,4	-8590.6	>1000
7	4,4,4,4,4,4,4	-8588.98	5
6*	2,0,1,2,3,1		
5**	2,0,1,3,3		

BIC, Bayesian information criterion. *Relevance was equivocal given that one of the trajectories was similar to another trajectory in terms of clinical significance and that its corresponding group size was too small ($n < 30$). **A more parsimonious model was estimated and selected.

Supplementary Table 5.2. Evaluation of model adequacy for one-year injecting frequency trajectories.

One-year injecting frequency trajectories	π	P	AvePP	OCC	$ \pi - P $
Sporadic injecting	0.259	0.257	0.94	44	0.003
Infrequent injecting	0.344	0.342	0.93	25	0.002
Increasing injecting	0.154	0.158	0.91	58	0.004
Decreasing injecting	0.112	0.114	0.93	111	0.002
Frequent injecting	0.131	0.130	0.98	277	0.001

π , estimated probability of group membership; P, proportion of participants assigned to each trajectory group using the maximum probability rule; AvePP, average posterior probability; OCC, odds of correct classification.

Supplementary Table 5.3. Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment within nine months or not (N=518).

Characteristics ³² , n (%)	Returned for follow-up within 9 months (included, n=386)	Did not return for follow-up within 9 months (excluded, n=132)	P
Mean age (SD), in years	40.0 (10.5)	36.9 (10.9)	0.007
Female gender ³³	70 (18)	28 (21)	0.436
Did not complete high school	150 (39)	57 (43)	0.405
Mean monthly income in the past 3 months (SD), in Can\$	1329 (946)	1264 (1288)	0.006
Incarceration in the past 3 months	41 (11)	15 (11)	0.813
Duration of injecting drug use (SD), in years	14.6 (10.5)	13.6 (10.2)	0.330
Opioid use in the past 3 months	227 (59)	72 (55)	0.392
Injecting	214 (55)	70 (53)	0.613
Non-injecting	64 (17)	21 (16)	0.857
Cocaine use in the past 3 months	284 (74)	91 (69)	0.304
Injecting	211 (55)	74 (56)	0.781
Non-injecting	231 (60)	72 (55)	0.286
Amphetamine use in the past 3 months	110 (29)	42 (32)	0.470
Injecting	27 (7)	12 (9)	0.431
Non-injecting	99 (26)	40 (30)	0.297
Alcohol use in the past 3 months	272 (70)	81 (61)	0.053
Cannabis use in the past 3 months	249 (65)	82 (62)	0.622
Receptive injecting equipment sharing in the past 3 months	30.5 (32.8)	29.4 (33.8)	0.306
Mean number of injecting days in the past 3 months (SD)	82 (21)	19 (14)	0.084
NSP coverage in the past 3 months	—	—	—
Incomplete (<100% safe sources)	61 (16)	13 (10)	
Complete (≥100% safe sources)	270 (70)	93 (70)	0.116
No injecting in the past 3 months	55 (14)	26 (20)	
OAT in the past 3 months	137 (35)	39 (30)	0.213
Other addiction treatment in the past 3 months*	29 (8)	16 (12)	0.105
Cleared HCV infection (antibody positive)	201 (52)	61 (47)	0.276
Positive HIV status	28 (7)	5 (4)	0.160
Lifetime history of HCV treatment	108 (28)	30 (23)	0.239
Lifetime history of HIV treatment	22 (6)	4 (3)	0.258

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

³² L'origine ethnique a également été analysée selon que les participants sont revenus à temps pour une visite de suivi ou non (N=518), après publication du chapitre 5 (264). Blanc : *returned for follow-up*, 350/385 (91%); *did not return*, 119/132 (90%). Autochtone : *returned for follow-up*, 13/385 (3%); *did not return*, 4/132 (3%). Autre : *returned for follow-up*, 22/385 (6%); *did not return*, 9/132 (7%). Test exact de Fisher, $P=0,894$.

³³ Réfère à l'auto-identification comme femme, indépendamment du sexe assigné à la naissance.

Chapitre 6 : Associations entre les variations temporelles de la stabilité résidentielle et celles de la fréquence d'injection

Les résultats du chapitre 5 suggèrent que les PUDI dont la fréquence d'injection tend, à court terme (un an), à demeurer élevée ou à changer, à la hausse ou à la baisse, sont à plus haut risque d'infection par le VHC que celles dont la fréquence d'injection reste basse (264). Ceci suggère que l'instabilité de la fréquence d'injection joue un rôle dans l'acquisition du VHC.

L'usage de drogues par injection, les comportements d'injection et le risque d'infection par le VHC peuvent être affectés par des variables structurelles exogènes à l'individu (43, 44). L'instabilité des conditions résidentielles, qui affecte une forte proportion de PUDI (17, 23, 24), préoccupe particulièrement, puisqu'elle augmente les risques de partage de matériel d'injection et d'acquisition du VHC (58, 60, 161, 169, 170). La relation entre les conditions résidentielles et l'injection à haute fréquence – autre facteur de risque reconnu de l'infection par le VHC (45-49) – est néanmoins complexe à décortiquer, entre autres parce ces deux variables tendent, pour plusieurs personnes, à changer à travers le temps (60, 67-69). Une meilleure compréhension des associations entre les variations temporelles de la stabilité résidentielle et celles de la fréquence d'injection pourrait aider à l'élaboration de stratégies qui visent à modifier le contexte physique dans lequel se produit l'injection afin qu'il devienne moins favorable à la transmission du VHC.

Les objectifs de l'analyse présentée dans ce chapitre sont : (i) d'identifier les principales trajectoires de stabilité résidentielle suivies sur une année (objectif 3.1); et (ii) d'évaluer leurs associations avec les trajectoires de fréquence d'injection présentées au chapitre 5 (objectif 3.2). Le contenu du chapitre a été publié en 2020 dans la revue *Drug and Alcohol Dependence* (265).

6.1 Renseignements sur l'article

Titre original : *Associations between housing stability and injecting frequency fluctuations: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada*

Auteurs : Emmanuel Fortier^{1,2}, Marie-Pierre Sylvestre^{1,3}, Andreea Adelina Artenie^{1,3}, Nanor Minoyan^{1,3}, Didier Jutras-Aswad^{1,4}, Élise Roy^{5,6}, Jason Grebely⁷ et Julie Bruneau^{1,2}

Affiliations : ¹Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec; ²Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ³Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁴Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec; ⁵Programme d'études et de recherche en toxicomanie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Longueuil, Québec; ⁶Institut national de santé publique du Québec, Montréal, Québec; ⁷The Kirby Institute, UNSW Sydney, Sydney, Australie.

Contribution : Emmanuel Fortier a contribué à la conception de l'étude et a effectué la majorité du nettoyage des données, de l'analyse de celles-ci et de l'interprétation des résultats. Il était également responsable de la rédaction du manuscrit. Marie-Pierre Sylvestre, Andrea Adelina Artenie et Julie Bruneau ont contribué à la conception de l'étude, à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit. Finalement, Nanor Minoyan, Didier Jutras-Aswad, Élise Roy et Jason Grebely ont contribué à l'interprétation des résultats et ont révisé le manuscrit de manière critique.

Autorisations : L'accord par écrit de tous les co-auteurs et de l'éditeur du journal ont été obtenus pour inclure cet article dans la présente thèse. Cet article est protégé par des droits d'auteurs et ne peut être reproduit sans les autorisations nécessaires.

6.2 Abstract

Background: The relationship between housing stability and drug injecting is complex, as both outcomes fluctuate over time. The objectives were to identify short-term trajectories of housing stability and injecting frequency among people who inject drugs (PWID) and examine how patterns of injecting frequency relate to those of housing stability.

Methods: At three-month intervals, PWID enrolled between 2011 and 2016 in the *Hepatitis Cohort* completed an interviewer-administered questionnaire and were tested for hepatitis C and

HIV infections. At each visit, participants reported, for each of the past three months, the accommodation they lived in the longest (stable/unstable) and the number of injecting days (0–30). Group-based dual trajectory modeling was conducted to identify housing stability and injecting frequency trajectories evolving concomitantly over 12 months and estimate the probabilities of following injecting trajectories conditional upon housing trajectories.

Results: 386 participants were included (mean age=40.0, 82% male³⁴). Three housing stability trajectories were identified: sustained (53%), declining (20%), and improving (27%)³⁵. Five injecting frequency trajectories were identified: sporadic (26%), infrequent (34%), increasing (15%), decreasing (11%), and frequent (13%). PWID with improving housing were less likely to increase injecting (8%) compared to those with sustained (17%) or declining housing (17%).

Conclusion: Improving housing was associated with a lower probability of increasing injecting compared to declining housing, while sustained housing stability was associated with a higher probability of increasing injecting compared to improving housing. Therefore, policies to improve PWID's access to stable housing are warranted and may reduce, to some extent, drug injecting and related harms.

6.3 Introduction

People who inject drugs (PWID) experiencing unstable housing, including on the street or other transitional living arrangements, face many negative consequences impacting their overall health and wellbeing. Among PWID, unstable housing is associated with unemployment, incarceration, and violence exposure (167, 168). Unstably housed PWID are more likely to use stimulants, inject in public, and borrow injecting equipment than their stably housed counterparts (161, 167, 288, 289). They have reduced access to addiction and hepatitis C virus (HCV) treatments (171, 172, 174). Finally, unstable housing is associated with HCV

³⁴ Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

³⁵ La trajectoire *sustained housing stability* est caractérisée par le maintien de conditions résidentielles stables pendant 12 mois de suivi, par opposition aux trajectoires *declining* et *improving housing stability*, caractérisées par une tendance à se retrouver en situation d'instabilité résidentielle à un moment donné au cours de cette période.

acquisition (58), accidental overdose (176-178), and mortality (180, 181, 290). Mechanisms by which unstable housing increases drug-related harms in PWID are not fully understood.

The relationship between housing and drug injecting is complex, as both outcomes are dynamic processes and tend to fluctuate over time (64, 67-69). Although not well studied among PWID, different housing patterns were observed in studies of street youth followed up to two years, with trajectories ranging from slow to rapid stabilization, fluctuation, or chronic instability (68, 69). Multiple long-term drug-injecting patterns were observed among drug-injecting populations: Among PWID followed over 10 years in Amsterdam, Netherlands, injecting frequency trajectories ranged from rare or no injecting, to infrequent, daily, variable, and decreasing injecting (67). Similarly, injecting cessation trajectories included persistent injecting, frequent relapse, and early, delayed, and late cessation among PWID followed over 20 years in Baltimore, USA (64).

Few studies have assessed relationships between housing and injecting. Unstable housing is positively associated with injecting initiation and relapse and negatively associated with cessation (73, 77, 79, 81, 169, 186). It remains unclear, however, whether fluctuations of housing stability over time are accompanied by changes in injecting frequency, a well-established risk factor for blood-borne viral infections (45, 179, 291). As unstable housing is associated with injecting risk behaviors like public injecting and injecting equipment sharing (161, 167), it is possible that deteriorating housing conditions may be accompanied by increasing injecting frequency. Conversely, deteriorating housing conditions could make drug acquisition and consumption a lesser priority and, consequently, reduce injecting frequency and related harms. Examining how housing stability and injecting frequency fluctuate concomitantly may help inform on supportive housing programs to reduce harms and prevent blood-borne viral infections.

This investigation's first objective was to identify distinct one-year housing stability and injecting frequency trajectories among PWID at risk of HCV in Montréal, Canada, and to estimate the proportion of the study population following each trajectory. The second objective was to examine whether PWID's short-term injecting frequency patterns are related to those of housing stability, by estimating probabilities of following injecting frequency trajectories, conditional upon housing stability trajectories followed.

6.4 Methods

6.4.1 Study participants and design

The sample was drawn from the *Hepatitis Cohort* (HEPCO), an ongoing study of PWID recruited and followed longitudinally in Montréal, Canada. HEPCO was established in 2004 to examine individual and contextual factors associated with HCV acquisition.

To be eligible for enrolment, participants had to be aged at least 18 and have injected drugs in the past six months. As detailed in Figure 6.1, participants were included in this investigation if assessed between March 2011—date at which questionnaires were updated to collect detailed housing and injecting frequency data—and June 2016, and had no active HCV infection at one or more assessments (HCV RNA-negative, irrespective of antibody status) ($n=518$). The first visit where participants were HCV RNA-negative was considered their baseline assessment. Participants had to return for follow-up within nine months of baseline to be included (i.e., they contributed observations for at least six of 12 months) (386/518, 75%).

Recruitment and follow-up procedures are detailed elsewhere (46, 241). Participants were enrolled through word-of-mouth, posters, and cards (333/386, 86%), community-based services (38/386, 10%), and healthcare facilities (14/386, 4%). They provided written informed consent. They received Can\$20 at each visit as compensation for their time. When needed, on-site interviewers and nurses offered information and referrals to addiction, mental health, or HIV/HCV-related services. The study was approved by the Ethics Review Board of Centre hospitalier de l'Université de Montréal and conformed to the Declaration of Helsinki.

6.4.2 Data collection

Between March 2011 and June 2016, participants had visits at baseline and three-monthly follow-up. At each visit, they completed an interviewer-administered questionnaire eliciting information on sociodemographics, drug use and behaviors, treatment, services utilization, etc. A modified timeline follow-back method was used to increase validity and reliability of retrospective self-reported drug use (234, 235).

At each visit, venipuncture and blood collection were performed. Testing for HCV antibodies, HIV-1 antibodies, HIV-2 antibodies, and P24 antigen was performed using AxSYM (Abbott Laboratories, Chicago, USA). Testing for HCV RNA was performed using COBAS AMPLICOR or COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test v2.0 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland).

6.4.3 Variables of interest

The first 12 months of observations were used to approximate short-term housing stability and injecting frequency trajectories. At each visit, participants were questioned on the type of accommodation they lived in the longest for each of the past three months. Housing stability was dichotomized (stable/unstable). Consistent with definitions used by our group (162, 241) and others (161, 163, 164), we defined ‘unstable housing’ as living, for most of the month, in transitional living arrangements, including hotel/motel rooms, rooming/boarding houses, shelters, or on the street (squat, park, bus station, car, etc.), as opposed to living in longer-term accommodation types. As for injecting frequency, participants were questioned on the number of days they injected in each of the past three months (discrete scale from 0–30 days).

Sociodemographic and behavioral variables pertinent to the research question were collected at baseline: age (continuous); gender (male/female³⁶); education (completed high school/did not); recent monthly income (continuous); recent incarceration (no/yes); recent opioid, cocaine, or amphetamine use (injecting, non-injecting; no/yes); recent opioid agonist treatment (OAT) (no/yes); and recent utilization of other addiction treatment services (detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community; no/yes). ‘Recent’ referred to the past three months.

6.4.4 Statistical analyses

Group-based trajectory modeling is a statistical method used to identify latent groups of individuals sharing similar trajectories for an outcome, allowing to approximate archetypal

³⁶ Réfère à l’auto-identification comme homme, femme ou autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Le genre « autre » n’a pas été intégré dans cet article, puisque dans l’échantillon de PUDI à l’étude, l’ensemble des participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes seulement.

tendencies for this outcome over time (236-238). The dual modelling extension allows to model two outcomes evolving concomitantly and provides a statistical summary of their relationships (238). Group-based dual trajectory modeling was conducted to: (i) identify housing stability and injecting frequency trajectories evolving concomitantly over 12 months; (ii) estimate proportions of the study population following each trajectory; and (iii) estimate probabilities of following injecting frequency trajectories, conditional upon housing stability trajectories followed (239, 240).

We estimated housing and injecting trajectories in two separate models: a logistic model for housing stability (suitable for binary data) and a censored normal model for injecting frequency (suitable given clustering of data at 0 and 30 days). To determine the optimal number of groups, we conducted a forward selection, starting with one group and gradually increasing the number; model fit improvement was evaluated using the Bayesian Information Criterion (BIC), while meaningfulness of BIC change was evaluated using a Bayes factor approximation $\exp(BIC_j - BIC_i)$. To determine trajectory shapes, we conducted a backward selection of parameters modeling time, starting with a quartic polynomial order for each group and retaining statistically significant parameters ($P < 0.05$).

Following model estimation, we estimated the proportion of the study population following each trajectory. We then estimated individual probabilities of trajectory group membership and assigned participants to their most likely trajectory group. Proportions of participants assigned to each group were calculated, and model adequacy and relevance were evaluated (Supplementary Table 6.2). Models were considered adequate when all groups had average posterior probabilities > 0.70 , odds of correct classification > 5 , and close correspondence between population estimates and proportions assigned to groups. Models were considered relevant when demonstrating high distinctiveness (narrow 95% confidence intervals and minimal overlaps), adequate sample size ($n \geq 30$), and clinical plausibility and significance. When relevance was equivocal, more parsimonious models were estimated and considered for selection.

Lastly, we used dual modelling to estimate, in a joint model, probabilities of following injecting frequency trajectories, conditional upon housing stability trajectories. When a joint model showed overfitting, separate models of lower polynomial order were estimated and

considered for selection. Wald tests of the equality of coefficients were conducted to examine whether probabilities of following injecting frequency trajectories differed significantly across housing stability trajectories.

Descriptive statistics were used to characterize participants at baseline, overall and according to housing stability trajectories. Frequency distributions were included for categorical variables. Means and standard deviations (SD) or medians and first and third quartiles (Q1, Q3) were included for continuous variables. Characteristics were compared across housing trajectory groups using Kruskal-Wallis and χ^2 tests for continuous and categorical variables, respectively.

Analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, USA). *P*-values were two-sided, with *P*<0.05 used as a significance criterion. Group-based trajectory modeling was performed using PROC TRAJ, a SAS procedure developed by Jones and colleagues (239, 240).

6.5 Results

Of 518 eligible participants, 386 (75%) returned for follow-up within nine months and were included (Figure 6.1). Baseline characteristics of included participants are presented in Table 6.1. Mean age was 40.0 and most were male³⁷ (316/386, 82%). Participants who did not return for follow-up within nine months (132/518, 25%; excluded) were similar to those who did with regard to baseline characteristics (Supplementary Table 6.1), except mean age (36.9 vs. 40.0 years) and mean monthly income (Can\$1264 vs. Can\$1329).

Available data for trajectory analyses is detailed in Supplementary Table 6.2. The median number of observations was 10 of a maximum of 12 (Q1–Q3: 8–12).

6.5.1 Housing stability trajectories

A four-group model was initially estimated (Supplementary Table 6.3). Its relevance was equivocal, as one trajectory was similar to another trajectory in terms of clinical significance,

³⁷ Réfère à l'auto-identification comme homme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

and its group size was insufficient (n=23). Instead, a three-group model was selected (Figure 6.2), demonstrating high adequacy and distinctiveness (Supplementary Table 6.4).

The ‘sustained housing stability’ trajectory (population estimate, 53%) was characterized by a probability of unstable housing estimated at 0% for all 12 months. For the ‘declining housing stability’ trajectory (22%), the estimated probability of unstable housing rose from 16% (month 1) to 80% (month 12). Finally, the ‘improving housing stability’ trajectory (25%) showed a reduction of the estimated probability of unstable housing from 99% (month 1) to 58% (month 11).

6.5.2 Injecting frequency trajectories

A six-group model was initially estimated (Supplementary Table 6.3). Its relevance was equivocal, as one trajectory was similar to another trajectory in terms of clinical significance, and its group size was insufficient (n=20). Instead, a five-group model was selected (Figure 6.3), demonstrating high adequacy and distinctiveness (Supplementary Table 6.4).

For the ‘sporadic injecting’ trajectory (population estimate, 26%), the estimated mean number of injecting days per month remained between 0.4 (months 7–10) and 2.5 (month 1). The ‘infrequent injecting’ trajectory (34%) was characterized by a mean number of days estimated at 5.5 for all 12 months. The ‘increasing injecting’ trajectory (15%) outlined an estimated mean number of days rising from 11.1 (month 1) to 22.4 (month 12). The ‘decreasing injecting’ trajectory (11%) showed a reduction of the estimated mean number of days from 26.5 (month 2) to 3.0 (month 10). Lastly, the ‘frequent injecting’ trajectory (13%) was characterized by an estimated mean number of days oscillating between 27.1 (months 2 and 3) and 29.2 (month 9).

6.5.3 Associations between housing stability and injecting frequency trajectories

As illustrated in Figure 6.4, the probability of injecting sporadically was higher among PWID with improving housing compared to those with sustained or declining housing stability, while the probability of injecting infrequently was lower. The probability of increasing injecting was lower among PWID with improving housing compared to those with sustained or declining

housing stability. Lastly, probabilities of both decreasing and frequent injecting were highest among PWID with improving housing, followed by those with sustained housing stability, and then those with declining housing.

6.5.4 Baseline characteristics according to housing stability trajectories

As shown in Table 6.2, participants with improving housing were older than those with sustained or declining housing stability. Compared to participants with declining or improving housing, those with sustained housing stability were more likely to be female³⁸, have recently injected opioids, and have recently undergone OAT, and were less likely to have recently used cocaine (injecting/non-injecting). Finally, participants with declining housing were more likely to have recently injected amphetamines than those with sustained or improving housing stability.

6.6 Discussion

Using a sample of PWID at risk of HCV in Montréal, Canada, we examined fluctuations of housing stability and injecting frequency over one year and approximated trajectories for both outcomes. To assess the effect of housing on injecting risk behaviors, we evaluated how PWID's injecting patterns differ according to housing patterns. Overall, findings suggest that policies aimed to improve PWID's access to stable housing are warranted but may be insufficient to significantly reduce injecting and, ultimately, prevent related harms.

Our investigation is among the first to examine housing patterns among PWID and supports the evidence that unstable housing is a major issue among PWID. Nearly half of the participants followed trajectories with elevated probabilities of unstable housing sometime during follow-up (declining or improving housing). These critical results align with a survey conducted among Canadian PWID between 2010 and 2012, where 39% were unstably housed at the time of the interview (23).

³⁸ Réfère à l'auto-identification comme femme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

We estimated that 60% followed injecting trajectories characterized by low frequencies (sporadic or infrequent injecting), while others followed trajectories characterized by increasing, high, or decreasing frequencies. This adds considerably to our knowledge on injecting fluctuations, as trajectories were determined over short periods of observation: in previous research, longitudinal injecting patterns were estimated over 10 to 20 years (64, 67). Moreover, our design allowed the detection of short-term fluctuations (as short as one month), which may have been missed in previous studies due to infrequent follow-up assessments (every four to six months). Short-term patterns are of great interest for clinical and public health intervention planning as they could be used by patients and providers to address risk in clinical settings. For instance, providers could assess PWID's short-term injecting or housing patterns to identify and discuss risk of injecting-related harms and link them with appropriate services and resources. In this regard, future work should evaluate whether short-term injecting and housing patterns—alone or in combination—predict outcomes, including blood-borne viral infections.

Our study is particularly novel in that we examined whether PWID's injecting frequency patterns are related to housing stability patterns followed. To date, studies have shown that unstable housing has an adverse effect on transitions in and out of injecting. Homelessness was associated with injecting initiation among Canadian street youth (77, 79) and earlier injecting onset among Australian PWID (186). In Baltimore, USA, among PWID who stopped injecting, homelessness was associated with longer time to cessation and shorter time to relapse (81), together with an increased relapse risk (169). In Chennai, India, homeless PWID were less likely to stop injecting and more likely to relapse than stably housed PWID (73). Our findings add to the current literature by suggesting that PWID with improving housing are more likely to decrease and less likely to increase injecting frequency over time than those with declining housing. This positive effect is also reflected in a higher likelihood of injecting only sporadically among PWID with improving housing.

Collectively, results suggest that unstable housing is a problem encountered by many PWID and that injecting frequency may decrease or remain sporadic with improving housing. Programs like Housing First offer interesting opportunities for intervention. Briefly, Housing First provides housing and support to marginalized individuals, including people who use drugs (PWUD), without requiring them to stop drug use or undergo addiction treatment, with addiction

services made available on-site (183, 184, 292, 293). Promising results were obtained in New York City, USA, where PWUD in Housing First programs offering more robust addiction services were more likely to remain in the program and less likely to use drugs at 12 months (293). In contrast, clinical trials conducted in Canada among people with mental health issues were less conclusive, failing to demonstrate that Housing First participation reduces drug use at 24 months (184, 292). Additional efforts should be made to develop housing interventions effectively addressing drug addiction and co-morbidities, including mental health problems.

While findings suggest that improving housing reduces the likelihood of increasing injecting frequency, it appears that PWID with sustained housing stability, compared to those with improving housing, are more likely to increase frequency and—possibly as a result—less likely to inject only sporadically. Perhaps being stably housed, unlike being on the path to stability, reduces the number of priorities competing with drug acquisition and consumption. It is therefore crucial for PWID with stable housing—supportive or not—to be linked with strategies shown to reduce injecting frequency, including OAT (59, 80, 205-207). Another plausible explanation is social isolation of previously-unstably-housed PWID who reached stability: in the US, a sample of homeless individuals remained socially excluded after being provided with supportive housing (294). Several mechanisms were proposed: individuals with improved housing become less involved with community-based services and peers (294), and tend to want more autonomy or privacy and to fear being exploited or negatively influenced by others (295-297). However, we were unable to assess the proportion of participants in this situation, as we did not have access to participants' previous housing status. Nevertheless, one way to undermine PWID's isolation while mitigating their risk would be to improve their access and engagement in care, including community-based services, long-term addiction therapies, and primary healthcare (214, 298).

It should be noted that PWID with improving housing were more likely to be frequent injectors than those with declining housing. Although counterintuitive, it is possible that, compared to PWID experiencing varying injecting frequencies, those with consistent frequencies—even if elevated—may be better organized with their consumption, thus more likely to stabilize in other spheres, including housing. In this regard, future work should examine

whether injecting frequency patterns act as determinants of economic, social, or spatial environments.

To inform the development of targeted housing interventions, we evaluated whether baseline sociodemographic and behavioral factors differed according to housing trajectories. Participants with improving housing were older, aligning with an Australian PWID study linking older age to stable housing (161). While this suggests that efforts to improve housing should target younger PWID, other age groups should not be left behind, as unstable housing is increasingly experienced among older people in general (299, 300). Participants with sustained housing stability were more likely to be female³⁹. Female gender was linked to stable housing in several cross-sectional PWID studies (23, 161). In research examining gender differences among street youth, women appeared to rely more on social networks to deal with unstable housing and reach stability compared to men (301-304). However, homeless women were generally more victimized than homeless men, supporting housing interventions targeting all genders using gender-specific approaches (301, 305, 306).

Participants with sustained housing stability were more likely to have recently undergone OAT, aligning with recent evidence associating OAT to stable housing (307-309). While stable housing likely promotes retention in OAT, OAT may also reduce the extent to which drug acquisition and injecting compete with PWID's search for stable housing. Interventions to improve PWID's access to stable housing would likely benefit from integrating long-term addiction therapies, including OAT. Participants with sustained housing stability were more likely to have recently injected opioids and less likely to have used cocaine (injecting/non-injecting), while those with declining housing were more likely to have injected amphetamines. Previous research showed that PWID using cocaine or methamphetamines as primary drugs were more likely to be unstably housed than those primarily injecting heroin (288, 289). While efforts to develop treatments for stimulant use disorders should be intensified given limited effective options (216-219, 310), it is possible that providing unstably-housed PWID with supportive housing may contribute to a reduction in stimulant use, a known risk factor for injecting risk behaviors (148, 311).

³⁹ Réfère à l'auto-identification comme femme (genre), indépendamment du sexe assigné à la naissance.

This investigation is subject to limitations. First, associations between injecting and housing trajectories were estimated over one year, without accounting for previous patterns that could have helped contextualize findings. Moreover, since housing and injecting trajectories were defined concomitantly, findings cannot be interpreted causally. Secondly, participants do not constitute a random sample of the broader PWID population in Montréal, Canada, limiting generalizability of findings to this population. Nonetheless, efforts were made to recruit PWID from various sources to optimize representativeness, and participants displayed similar characteristics to those of other Montréal-based PWID samples (286). It should however be noted that included participants, compared to those excluded, were older and had a higher monthly income, limiting generalizability of findings to PWID of lower age and income. Thirdly, losses to follow-up are always a concern in cohort studies⁴⁰. However, among participants included in trajectory analyses, median follow-up time did not differ according to either housing stability or injecting frequency trajectory group membership, which is comforting for internal validity (Supplementary Table 6.5). Fourthly, social desirability bias might have arisen as drug injecting and behaviors were evaluated, although research indicates that self-reported data regarding drug use and behaviors collected from drug-using populations is generally reliable and valid (263). Lastly, we should reiterate that trajectory groups are not literal depictions of reality, but statistical approximations of archetypal tendencies for an outcome over time (236, 238).

6.7 Conclusion

Results of this study suggest that unstable housing affects a large proportion of PWID, and that improving housing may protect against increasing injecting frequency; sustained housing stability was, however, associated with increased injecting frequency compared to improving housing. Collectively, findings support the development of policies aimed to improve PWID's access to stable housing but suggest that this may be insufficient to significantly reduce injecting and, ultimately, prevent related harms. The effectiveness of housing interventions may

⁴⁰ 386/518 participants (75%) sont revenus pour une visite de suivi dans les neuf mois suivant leur visite initiale et ont été inclus, un taux de rétention qui, *a priori*, est sous-optimal (<80%) (261, 262).

however be enhanced by using gender-specific approaches, integrating long-term addiction therapies (e.g., OAT), and addressing co-morbidities (e.g., mental health problems). Future work should evaluate whether short-term injecting or housing patterns predict adverse outcomes, including blood-borne viral infections, as these could be useful for prevention and clinical care purposes.

6.8 Tables and figures

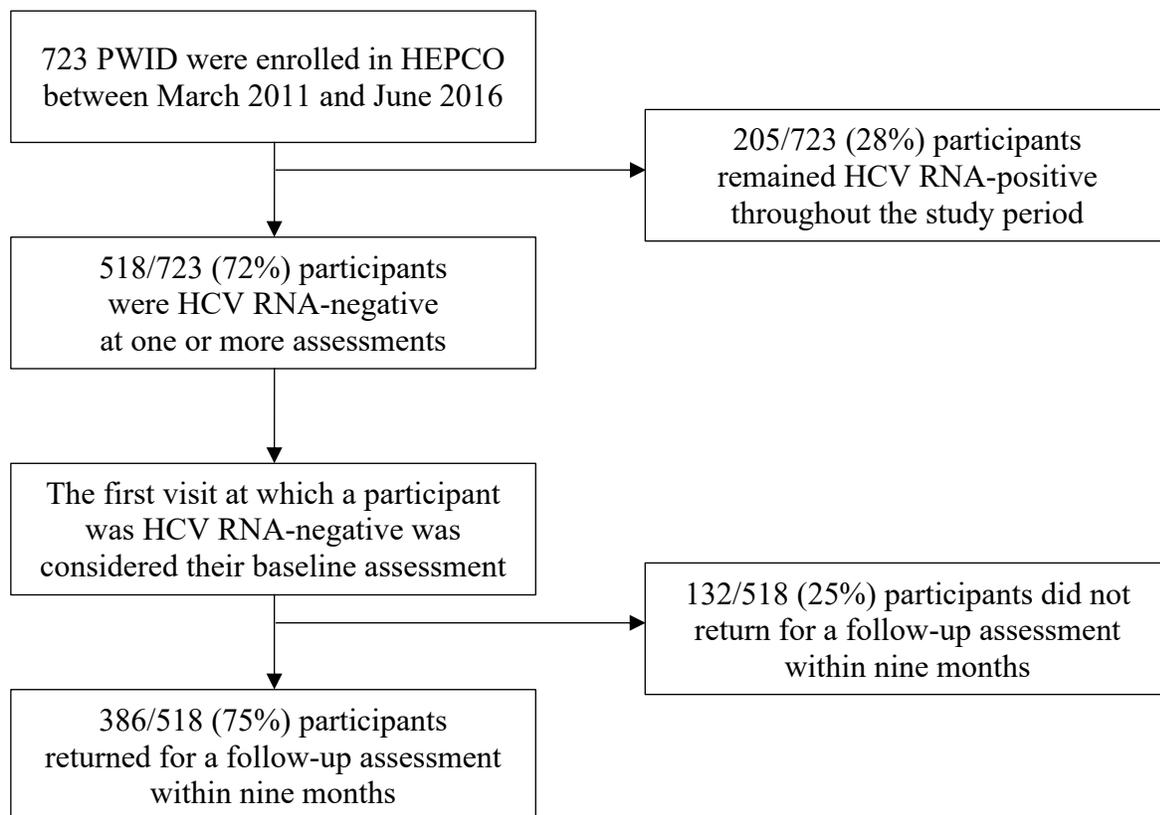


Figure 6.1 Flowchart detailing inclusion and exclusion of participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study.

Table 6.1 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study who returned for a follow-up assessment within nine months (N=386).

Characteristics ⁴¹	n (%)
Mean age in years (SD)	40.0 (10.5)
Female gender ⁴²	70 (18)
Did not complete high school	150 (39)
Mean monthly income in Can\$ in the past 3 months (SD)	1329 (946)
Unstable housing in the past 3 months	122 (32)
Incarceration in the past 3 months	41 (11)
Opioid use in the past 3 months	227 (59)
Injecting	214 (55)
Non-injecting	64 (17)
Cocaine use in the past 3 months	284 (74)
Injecting	211 (55)
Non-injecting	231 (60)
Amphetamine use in the past 3 months	110 (29)
Injecting	27 (7)
Non-injecting	99 (26)
Alcohol use in the past 3 months	272 (70)
Cannabis use in the past 3 months	249 (65)
OAT in the past 3 months	137 (35)
Other addiction treatment in the past 3 months*	29 (8)
Positive HCV antibody status	201 (52)
Positive HIV status	28 (7)

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

⁴¹ L'origine ethnique a aussi été analysée (N=386), après publication du chapitre 6 (265) : Blanc, 350/385 (91%); Autochtone, 13/385 (3%); et autres origines ethniques, 22/385 (6%).

⁴² Réfère à l'auto-identification comme femme, en opposition à l'auto-identification comme homme ou comme genre autre, indépendamment du sexe assigné à la naissance. Néanmoins, dans l'échantillon de PUDI à l'étude, l'ensemble des participants se sont identifiés comme femmes ou comme hommes seulement.

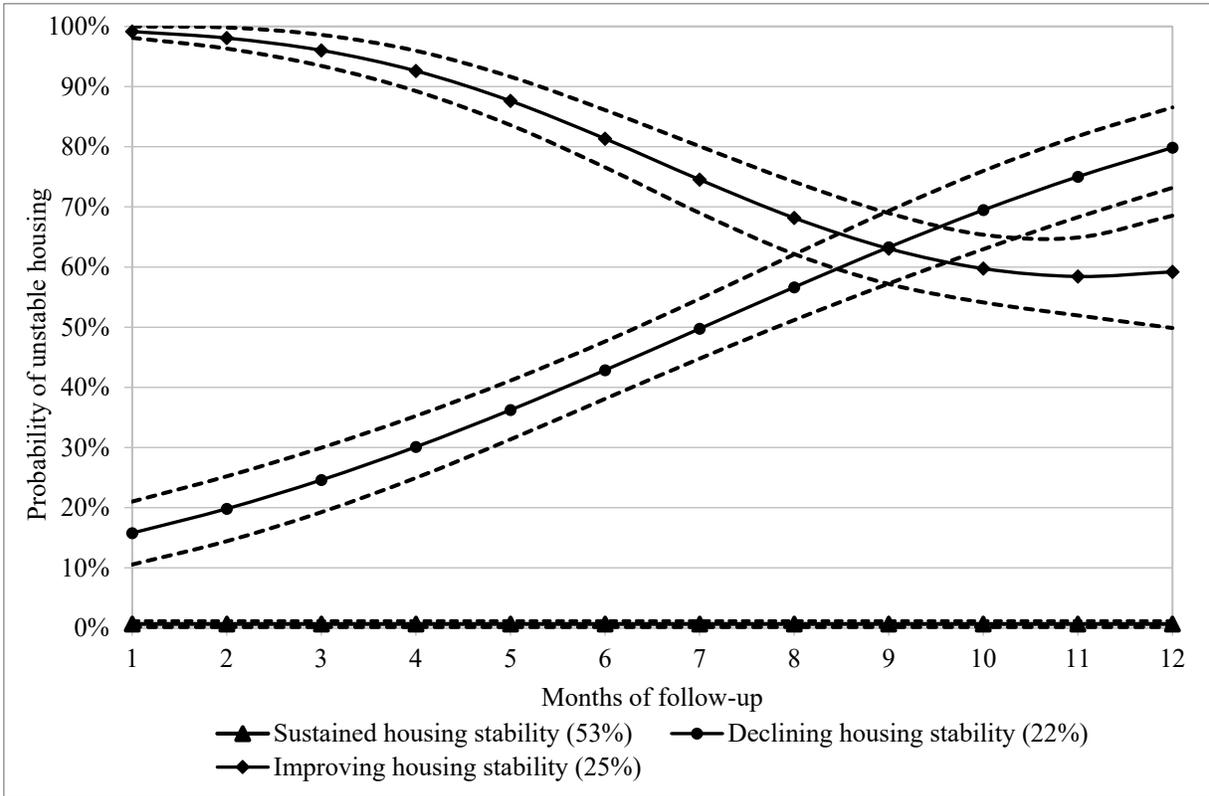


Figure 6.2 Trajectories of housing stability over a 12-month period in the HEPCO study (logistic model, N=386).

Caption: Solid lines represent the estimated probability of unstable housing per month for each group and dashed lines represent 95% confidence intervals.

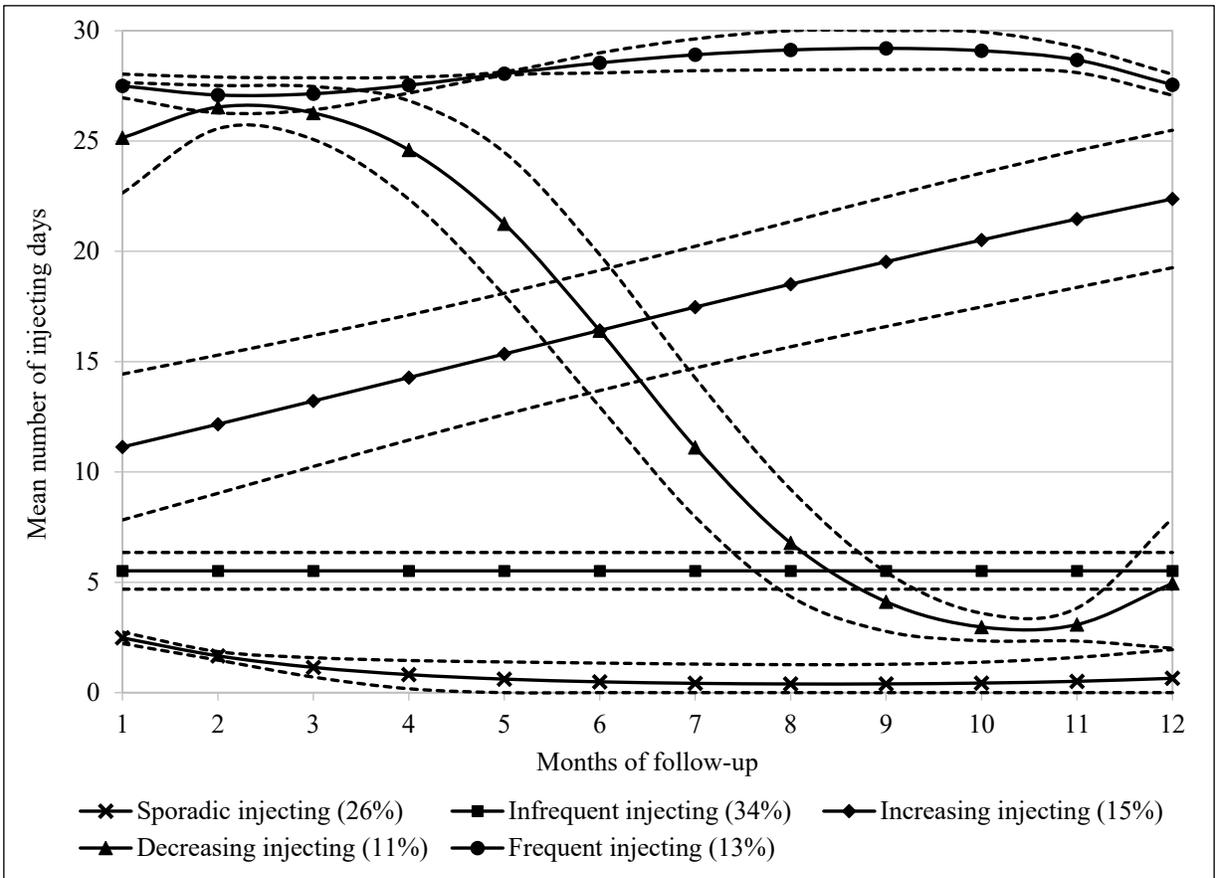


Figure 6.3 Trajectories of injecting frequency over a 12-month period in the HEPCO study (censored normal model, N=386).

Caption: Solid lines represent the estimated mean number of injecting days for each group and dashed lines represent 95% confidence intervals.

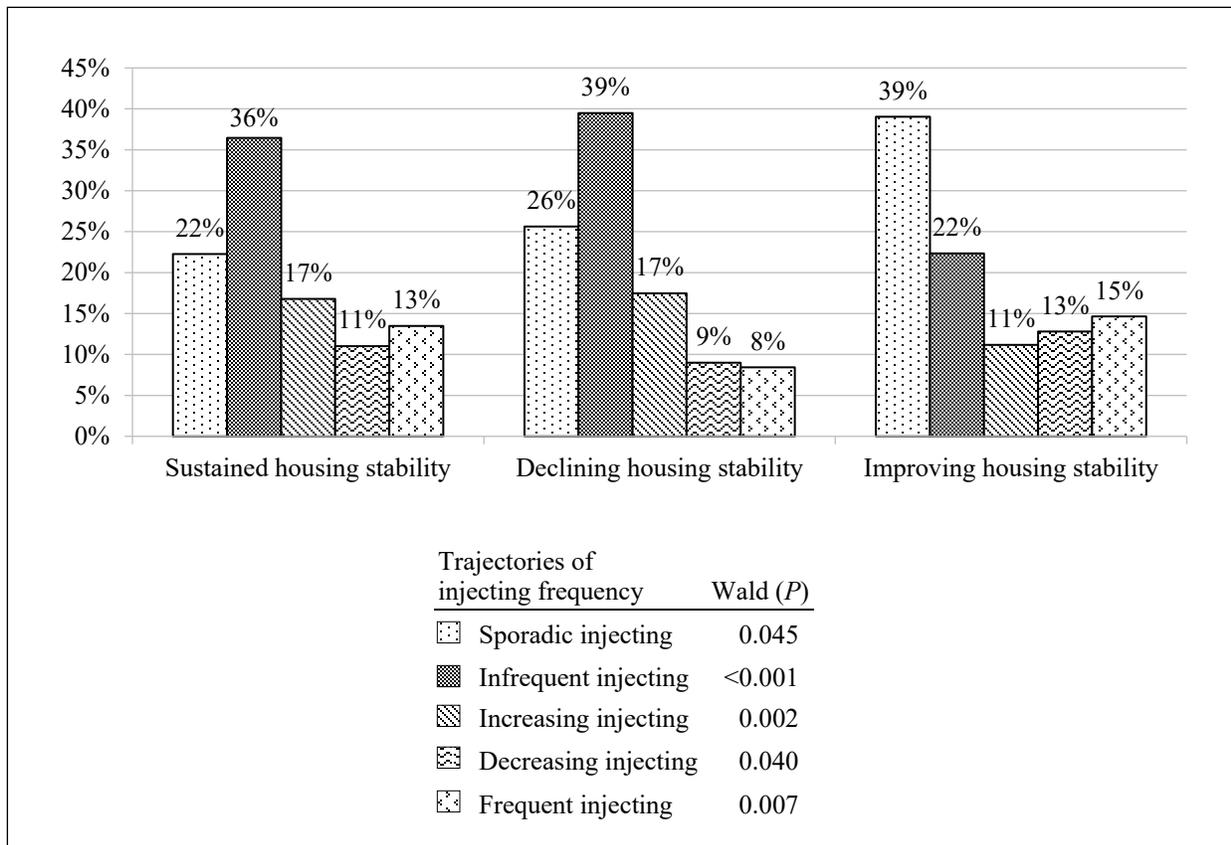


Figure 6.4 Probabilities of following injecting frequency trajectories, conditional upon housing stability trajectory group membership.

Note: Results of Wald tests of the equality of coefficients (*P*), conducted to determine whether probabilities of following injecting frequency trajectories significantly differ across housing stability trajectory groups, are also presented.

Table 6.2 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study who returned for a follow-up assessment within nine months, according to housing stability trajectories (N=386).

Characteristics ^{43,44} , n (%)	Short-term trajectories of housing stability			P
	Sustained (n=205)	Declining (n=83)	Improving (n=98)	
Mean age in years (SD)	38.9 (10.0)	39.0 (10.5)	43.0 (10.8)	0.004
Female gender ⁴⁵	47 (23)	11 (13)	12 (12)	0.034
Did not complete high school	74 (36)	38 (46)	38 (39)	0.275
Mean monthly income in Can\$ in the past 3 months (SD)	1359 (851)	1229 (1001)	1351 (1083)	0.117
Incarceration in the past 3 months	19 (9)	10 (12)	12 (12)	0.655
Opioid use in the past 3 months	133 (65)	44 (53)	50 (51)	0.035
Injecting	126 (61)	41 (49)	47 (48)	0.040
Non-injecting	31 (15)	17 (20)	16 (16)	0.540
Cocaine use in the past 3 months	136 (66)	68 (82)	80 (82)	0.003
Injecting	95 (46)	53 (64)	63 (64)	0.003
Non-injecting	107 (52)	57 (69)	67 (68)	0.005
Amphetamine use in the past 3 months	51 (25)	27 (33)	32 (33)	0.245
Injecting	9 (4)	11 (13)	7 (7)	0.028
Non-injecting	45 (22)	24 (29)	30 (31)	0.202
Alcohol use in the past 3 months	141 (69)	59 (71)	72 (73)	0.698
Cannabis use in the past 3 months	130 (63)	53 (64)	66 (67)	0.792
OAT in the past 3 months	102 (50)	17 (20)	18 (18)	<0.001
Other addiction treatment in the past 3 months*	15 (7)	7 (8)	7 (7)	0.936
Positive HCV antibody status	113 (55)	37 (45)	51 (52)	0.268
Positive HIV status	14 (7)	9 (11)	5 (5)	0.314

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

⁴³ L'origine ethnique a aussi été analysée selon les trajectoires de stabilité résidentielle (N=386), après publication du chapitre 6 (265). Blanc : *sustained stability*, 186/205 (91%); *declining*, 73/82 (89%), et *improving*, 91/98 (93%). Autochtone : *sustained*, 6/205 (3%); *declining*, 4/82 (5%), et *improving*, 3/98 (3%). Autre : *sustained*, 13/205 (6%); *declining*, 5/82 (6%), et *improving*, 4/98 (4%). Test exact de Fisher, $P=0.834$.

⁴⁴ Deux caractéristiques supplémentaires ont été identifiées comme potentielles variables de confusion (312, 313), après publication du chapitre 6 (265), et ont été analysées selon les trajectoires de stabilité résidentielle (N=386):

- Relation(s) sexuelle(s) avec au minimum une autre personne dans les trois derniers mois : *sustained housing stability*, 135/205 (66%); *declining*, 45/83 (54%); et *improving*, 56/98 (67%); test du χ^2 , $P=0,119$.
- Relation(s) sexuelle(s) avec au moins une autre PUDI dans les trois derniers mois : *sustained housing stability*, 55/205 (27%); *declining*, 17/83 (21%); et *improving*, 24/98 (24%); test du χ^2 , $P=0,526$.

⁴⁵ Réfère à l'auto-identification comme femme, indépendamment du sexe assigné à la naissance.

6.9 Supplementary material

Supplementary Table 6.1 Baseline characteristics of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPSCO study, according to whether they returned for a follow-up assessment within nine months or not (N=518).

Characteristics ⁴⁶ , n (%)	Returned for a follow-up assessment within 9 months (included, n=386)	Did not return for a follow-up assessment within 9 months (excluded, n=132)	P
Mean age in years (SD)	40.0 (10.5)	36.9 (10.9)	0.007
Female gender ⁴⁷	70 (18)	28 (21)	0.436
Did not complete high school	150 (39)	57 (43)	0.405
Mean monthly income in Can\$ in the past 3 months (SD)	1329 (946)	1264 (1288)	0.006
Unstable housing in the past 3 months	122 (32)	52 (39)	0.102
Incarceration in the past 3 months	41 (11)	15 (11)	0.813
Mean number of injecting days in the past 3 months (SD)	30.5 (32.8)	29.4 (33.8)	0.306
Opioid use in the past 3 months	227 (59)	72 (55)	0.392
Injecting	214 (55)	70 (53)	0.613
Non-injecting	64 (17)	21 (16)	0.857
Cocaine use in the past 3 months	284 (74)	91 (69)	0.304
Injecting	211 (55)	74 (56)	0.781
Non-injecting	231 (60)	72 (55)	0.286
Amphetamine use in the past 3 months	110 (29)	42 (32)	0.470
Injecting	27 (7)	12 (9)	0.431
Non-injecting	99 (26)	40 (30)	0.297
Alcohol use in the past 3 months	272 (70)	81 (61)	0.053
Cannabis use in the past 3 months	249 (65)	82 (62)	0.622
OAT in the past 3 months	137 (35)	39 (30)	0.213
Other addiction treatment in the past 3 months*	29 (8)	16 (12)	0.105
Positive HCV antibody status	201 (52)	61 (47)	0.276
Positive HIV status	28 (7)	5 (4)	0.160

*Detoxification, inpatient therapy, or therapeutic community

⁴⁶ L'origine ethnique a aussi été analysée selon que les participants sont revenus à temps pour une visite de suivi ou non (N=518), après publication du chapitre 6 (265). Blanc : *returned for follow-up*, 350/385 (91%); *did not return*, 119/132 (90%). Autochtone : *returned for follow-up*, 13/385 (3%); *did not return*, 4/132 (3%). Autre : *returned for follow-up*, 22/385 (6%); *did not return*, 9/132 (7%). Test exact de Fisher, $P=0,894$.

⁴⁷ Réfère à l'auto-identification comme femme, indépendamment du sexe assigné à la naissance.

Supplementary Table 6.2 Distribution of available data (N=386).

Number of observations available per participant		
Number of observations	Housing stability n (%)	Injecting frequency n (%)
6	73 (19)	73 (19)
7	14 (4)	15 (4)
8	15 (4)	15 (4)
9	74 (19)	74 (19)
10	29 (8)	29 (8)
11	55 (14)	54 (14)
12	126 (33)	126 (33)
Total	386 (100)	386 (100)
Number of contributing participants per month		
Month	Housing stability n (% of participants)	Injecting frequency n (% of participants)
1	386 (100)	386 (100)
2	386 (100)	386 (100)
3	386 (100)	386 (100)
4	246 (64)	246 (64)
5	320 (83)	320 (83)
6	344 (89)	344 (89)
7	276 (72)	276 (72)
8	276 (72)	276 (72)
9	298 (77)	298 (77)
10	274 (71)	274 (71)
11	268 (69)	268 (69)
12	265 (69)	265 (69)
Total	3725 observations*	3725 observations*

*80% of a maximum of 4632 observations

Supplementary Table 6.3 Model selection.

Trajectories of housing stability			
Number of groups	Polynomial order	BIC	exp(BIC _j -BIC _i)
1	4	-2313.58	
2	4,4	-1499.61	>1000
3	4,4,4	-1337.84	>1000
4	4,4,4,4	-1267.91	>1000
5	4,4,4,4,4	-1284.44	<1/1000
4*	1,1,3,2		
3**	0,1,2		
Trajectories of injecting frequency			
Number of groups	Polynomial order	BIC	exp(BIC _j -BIC _i)
1	4	-10 114.74	
2	4,4	-9214.28	>1000
3	4,4,4	-8922.82	>1000
4	4,4,4,4	-8773.09	>1000
5	4,4,4,4,4	-8662.89	>1000
6	4,4,4,4,4,4	-8590.60	>1000
7	4,4,4,4,4,4,4	-8588.98	5
6*	2,0,1,2,3,1		
5**	2,0,1,3,3		

BIC, Bayesian information criterion. *Relevance was equivocal given that one of the trajectories was similar to another trajectory in terms of clinical significance and that its corresponding group size was too small (n<30). **A more parsimonious model was estimated and selected.

Supplementary Table 6.4 Evaluation of model adequacy.

Trajectories of housing stability					
Trajectory group	π	P	AvePP	OCC	$ \pi-P $
Sustained housing stability	0.528	0.531	0.99	67	0.003
Declining housing stability	0.219	0.215	0.96	76	0.004
Improving housing stability	0.253	0.254	0.97	106	0.001
Trajectories of injecting frequency					
Trajectory group	π	P	AvePP	OCC	$ \pi-P $
Sporadic injecting	0.259	0.257	0.94	44	0.003
Infrequent injecting	0.344	0.342	0.93	25	0.002
Increasing injecting	0.154	0.158	0.91	58	0.004
Decreasing injecting	0.112	0.114	0.93	111	0.002
Frequent injecting	0.131	0.130	0.98	277	0.001

π , estimated proportion of the study population following each trajectory; P, proportion of participants assigned to each trajectory group using the maximum probability rule; AvePP, average posterior probability; OCC, odds of correct classification.

Supplementary Table 6.5 Median follow-up time of HCV-uninfected participants enrolled between March 2011 and June 2016 in the HEPCO study who returned for a follow-up assessment within nine months (i.e., the maximum follow-up time), according to housing stability trajectories and injecting frequency trajectories (N=386).

Trajectories of housing stability		
Trajectory group	n (%)	Median number of months (Q1–Q3)
Sustained housing stability	205 (53)	6.5 (5.9–7.5)
Declining housing stability	83 (22)	6.3 (5.9–7.3)
Improving housing stability	98 (25)	6.4 (5.9–7.7)
Trajectories of injecting frequency		
Trajectory group	n (%)	Median number of months (Q1–Q3)
Sporadic injecting	99 (26)	6.5 (5.9–7.3)
Infrequent injecting	132 (34)	6.6 (6.0–8.0)
Increasing injecting	61 (16)	6.4 (5.9–7.0)
Decreasing injecting	44 (11)	6.2 (3.8–7.7)
Frequent injecting	50 (13)	6.4 (5.9–7.9)

Chapitre 7 : Discussion

L'objectif général de cette thèse était d'approfondir nos connaissances actuelles portant sur les variations temporelles de l'injection de drogues à court terme chez les individus utilisant activement des drogues par injection et leurs associations avec le risque d'acquisition du VHC, ainsi que d'explorer le rôle joué par les fluctuations de conditions résidentielles. Pour y parvenir, nous avons utilisé les données d'HEPCO, une cohorte prospective de PUDI suivies tous les trois mois à Montréal, au Québec. Nous avons plus précisément utilisé les données des participants qui étaient à risque d'infection par le VHC (c.-à-d. qui n'ont jamais été infectés par le VHC ou qui ont éliminé le virus spontanément ou par traitement) suivis entre mars 2011 et juin 2016.

Le premier objectif spécifique de la thèse était de détecter et de caractériser les variations de l'injection de drogues à travers le temps, particulièrement celles prenant place sur de brèves périodes de temps (périodes sans injection courtes ou sporadiques et trajectoires de fréquence d'injection à court terme) parmi notre échantillon de PUDI à risque d'acquisition du VHC, alors que le deuxième était de déterminer quel était l'effet de ces variations temporelles de l'injection de drogues sur le risque d'acquisition du VHC. Les résultats présentés au chapitre 4, qui seront discutés à la section 7.1, suggèrent qu'il est fréquent pour les PUDI de ne pas s'injecter pendant des périodes courtes ou sporadiques, et qu'en s'engageant dans des périodes sans injection, elles peuvent réduire leur risque de contracter le VHC (241). Quant aux résultats présentés au chapitre 5, qui seront discutés à la section 7.2, ils suggèrent que les PUDI dont la fréquence d'injection tend, à court terme (un an), à être constamment élevée ou à varier à la hausse ou à la baisse sont à plus haut risque d'acquisition du VHC que celles qui maintiennent une basse fréquence (264).

Enfin, le troisième objectif spécifique de la thèse était de détecter et de caractériser les variations temporelles des conditions résidentielles (trajectoires de stabilité résidentielle à court terme) parmi notre échantillon de PUDI à risque d'infection par le VHC, de même que d'évaluer combien celles-ci affectent les probabilités qu'elles suivent les diverses trajectoires de fréquence d'injection. Les résultats présentés au chapitre 6, qui seront discutés à la section 7.3, soutiennent que l'instabilité résidentielle est une problématique qui affecte une large proportion de PUDI et suggèrent que l'amélioration de la stabilité résidentielle peut les amener à réduire leur fréquence

d'injection ou à maintenir une basse fréquence d'injection, mais que l'effet bénéfique ne semble plus exister lorsque la stabilité résidentielle est atteinte et maintenue (265).

Nos trois analyses sont sujettes à différentes limites pouvant affecter à la fois la validité des résultats et notre façon de les interpréter et celles-ci seront abordées à la section 7.4. Malgré ces limites, nos résultats ont de nombreuses implications en termes de pratiques cliniques et de stratégies de santé publique et collectivement, ceux-ci ont le potentiel de contribuer de manière significative à l'élaboration de nouvelles stratégies efficaces pour aider à la prévention du VHC et pour contribuer à l'atteinte des différentes cibles d'élimination du VHC qui ont été fixées par l'AMS pour 2030 (35). Ces implications seront discutées en détails aux sections 7.5 et 7.6.

7.1 Périodes sans injection et acquisition du VHC

La littérature montre qu'il est fréquent pour plusieurs PUDI d'expérimenter des périodes sans injection (6%–37% des PUDI sur des périodes de 8–20 ans) (47, 64-66), quoique jusqu'à présent, la grande majorité des études sur le sujet n'ont considéré que les périodes sans injection d'au moins trois à six mois. Pourtant, les PUDI sont régulièrement exposées à des situations qui les empêchent de s'injecter pour des périodes plus courtes, notamment lors d'une incarcération, d'une hospitalisation ou d'une désintoxication (11, 17, 23, 24, 84, 87-90, 155, 156).

Les résultats de notre analyse, présentés au chapitre 4, suggèrent qu'il est fréquent pour les PUDI de présenter des périodes sans injection de trois mois ou moins (241). Effectivement, près de 40% des participants ont rapporté, à leur visite d'entrée, une période sans injection courte (trois mois sur trois sans injection, 13%) ou sporadique (un ou deux mois sur trois sans injection, 26%). Une majorité de ces périodes sans injection (65%) étaient de nature volontaire, c.-à-d. que les participants avaient cessé par eux-mêmes ou par le biais d'une désintoxication, entre autres. Pour une proportion importante de ces périodes sans injection (22%), les participants ne semblaient pas les considérer comme des interruptions de l'usage de drogues par injection, ce qui suggère que pour plusieurs PUDI, les périodes sans injection de trois mois ou moins sont intégrées à leur cycle normal d'injection. Enfin, une minorité (6%) de ces périodes sans injection

étaient forcées ou imposées, p. ex. à cause d'une incarcération, d'une hospitalisation ou d'un contexte social ou familial non propice à l'injection de drogues.

Évidemment, les périodes sans injection de nature volontaire ou celles qui sont intégrées au cycle normal d'injection peuvent consister en une cessation de l'usage de toutes drogues (c.-à-d. l'abstinence) pendant une brève période de temps, mais elles peuvent également faire place à un changement du mode d'administration de drogues (p. ex. ingestion, inhalation, aspiration par le nez) (13, 53, 314). Quant aux périodes sans injection forcées ou imposées, il est probable qu'elles fassent surtout place à une cessation complète de l'usage de toutes drogues illicites.

Jusqu'à aujourd'hui, nos connaissances concernant l'effet des périodes sans injection sur le risque d'acquisition du VHC étaient limitées et mitigées. Parmi une cohorte de jeunes PUDI basée à San Francisco, aux États-Unis, il avait été démontré que ceux ayant rapporté une période sans injection de trois mois ou plus étaient 69% moins à risque d'acquisition du VHC que ceux n'ayant pas cessé de s'injecter (47). Cette étude nous avait amenés à soupçonner que les périodes sans injection courtes ou sporadiques seraient également associées à une diminution du risque d'acquisition du VHC. Il est toutefois aussi possible que les périodes sans injection courtes ou sporadiques résultent de situations reconnues pour élever le risque de surdose lors de la récurrence (p. ex. l'incarcération, l'hospitalisation ou la désintoxication) (97-99). En effet, une récurrence de l'usage de drogues par injection après une période d'abstinence peut se faire dans un contexte de célébration et de mésusage, ou encore d'incertitude et d'instabilité, limitant les chances que l'injection se fasse de manière sûre (56, 98, 102). Cette relation entre les périodes d'abstinence et l'élévation du risque de surdose laissait donc présager que les périodes sans injection courtes ou sporadiques pourraient accroître, plutôt que de réduire, le risque d'acquisition du VHC.

Les résultats de notre première analyse, présentés au chapitre 4, sont plutôt en faveur de la première hypothèse (241). En effet, ceux-ci révèlent qu'après ajustement pour des variables de confusion potentielles [âge, genre, incarcération récente, engagement récent dans un TAO, usage récent d'autres types de traitement de dépendance (54-56, 63, 64, 244)], les périodes sans injection courtes (trois mois sur trois sans injection) et sporadiques (un ou deux mois sur trois sans injection de drogues), en comparaison à l'usage persistant de drogues par injection, étaient respectivement associées à des réductions de 76% et 44% du risque d'acquisition du VHC. Il importe toutefois de noter que seule l'association avec les périodes sans injection courtes était

statistiquement significative, la réduction du risque se rapprochant de celle de l'étude conduite à San Francisco, aux États-Unis (76% c. 69%) (47). Notre investigation semble tout de même se retrouver parmi les premières études qui suggèrent l'existence d'un effet dose-réponse de la longueur des périodes sans injection sur la réduction du risque d'acquisition du VHC.

L'association entre les périodes sans injection courtes ou sporadiques et la réduction du risque d'acquisition du VHC peut résulter de différents mécanismes. D'abord, parmi les PUDI qui ne se sont pas injectés trois mois sur trois lors d'une visite (courte période sans injection), certaines ont pu continuer de ne pas s'injecter jusqu'à la visite suivante (cessation à long terme plutôt qu'à court terme). Dans ce contexte, le risque d'avoir contracté le VHC en s'injectant des drogues entre deux visites est improbable. En revanche, il est aussi possible qu'une cessation temporaire de l'injection de drogues contribue à l'amélioration des environnements économique (revenu, emploi), social (soutien social) ou spatial (stabilité résidentielle) qui, lorsqu'instables, peuvent compromettre la capacité des PUDI à s'injecter de manière sécuritaire (245). Il serait toutefois nécessaire, pour confirmer cette nouvelle hypothèse, que de nouvelles études tentent d'évaluer si les périodes sans injection courtes ou sporadiques s'accompagnent effectivement d'une amélioration ou d'une stabilisation de ces différentes variables structurelles.

Les constats posés eu égard aux résultats présentés au chapitre 4 se joignent à ceux des quelques investigations qui soutiennent que s'engager dans des périodes sans injection pourrait contribuer à la prévention des risques pour la santé associés à l'injection, plus particulièrement l'acquisition du VHC (47, 63, 243). Il importe aussi de mentionner que la littérature existante suggère que la probabilité d'entreprendre une période sans injection augmente selon le nombre de périodes d'arrêt antérieures (63), et les PUDI qui présentent plusieurs périodes sans injection sont, à plus long terme, davantage susceptibles de ne plus faire usage de drogues par injection (64). L'élaboration d'interventions cliniques et de santé publique qui favorisent l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection, qu'elles soient temporaires ou permanentes, semble donc être une avenue prometteuse pour la prévention de la transmission du VHC.

7.2 Trajectoires de fréquence d'injection et acquisition du VHC

La littérature montre que les PUDI ont tendance à suivre des trajectoires d'injection qui peuvent varier significativement à travers le temps et d'une personne à l'autre (64, 66, 67). Nos connaissances actuelles sur les trajectoires d'injection semblent toutefois n'être fondées que sur des études dont le suivi s'est fait tous les quatre à six mois, étalé sur des intervalles 10 à 20 ans, ne permettant pas de détecter et de caractériser les variations prenant place sur des périodes de plus courte durée (64, 66, 67). Parmi ces quelques études, la seule qui semble s'être intéressée aux variations de la fréquence d'injection à travers le temps et, par le fait même, à l'association entre les trajectoires d'injection et l'acquisition du VHC, a été conduite à Amsterdam, au Pays-Bas, parmi un échantillon de 740 PUDI suivies tous les quatre à six mois pendant une décennie (67). Les chercheurs ont identifié cinq trajectoires distinctes de fréquence d'injection, dont deux qui étaient stables dans le temps (injection rare/nulle, 23%; injection quotidienne, 15%), deux qui étaient caractérisées par une réduction de la fréquence d'injection (lente, 31%; rapide, 12%) et une qui était caractérisée par une fréquence d'injection qui fluctuait constamment (19%) (67). Les auteurs ne sont cependant pas parvenus à démontrer que l'incidence du VHC différait selon les diverses trajectoires de fréquence d'injection suivies en raison, notamment, d'un petit sous-échantillon de PUDI non infectées (n=123) et d'une puissance statistique insuffisante (67).

Comme présenté au chapitre 6, il semble que parmi notre échantillon de PUDI à risque d'acquisition du VHC, ce sont cinq principaux types de trajectoires de fréquence d'injection qui ont été suivis, cette fois-ci sur un intervalle d'un an (265). Trois de ces trajectoires étaient stables à travers le temps : injection sporadique (0,4–2,5 jours d'injection par mois, en moyenne; suivie par 26% des participants), injection peu fréquente (5,5 jours par mois; 34% des participants) et injection fréquente (27,1–29,2 jours par mois; 13% des participants). Les deux autres trajectoires étaient caractérisées par des variations de la fréquence d'injection à travers le temps : fréquence croissante (fréquence moyenne passant de 11,1 à 22,4 jours par mois; 15% des participants) et décroissante (fréquence moyenne passant de 26,5 à 3,0 jours par mois; 11% des participants).

Les résultats de notre analyse, présentés au chapitre 5, suggèrent que le risque qu'ont les PUDI de contracter le VHC diffère selon les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur un intervalle d'une année (264). En effet, les taux d'incidence du VHC étaient plus élevés chez les

participants dont la fréquence d'injection a changé lors de la première année de suivi (fréquence d'injection croissante : 16,0 cas par 100 p.-a.; fréquence décroissante : 23,9 cas par 100 p.-a.), intermédiaires chez ceux qui ont maintenu une fréquence d'injection élevée (10,2 cas par 100 p.-a.) et, finalement, plus faibles chez ceux qui ont maintenu une basse fréquence d'injection (injection sporadique : 4,3 cas par 100 p.-a.; injection peu fréquente : 3,9 cas par 100 p.-a.).

Comme prévu, les participants qui se sont injectés à haute fréquence à un moment donné lors de la première année de suivi (fréquence croissante, décroissante ou constamment élevée) étaient à plus haut risque d'infection par le VHC que ceux qui ont maintenu une basse fréquence d'injection (injection sporadique, peu fréquente), concordant avec la relation bien établie entre une haute fréquence d'injection et l'acquisition du VHC (45-49, 51). Des analyses statistiques supplémentaires (comparaison des paires de taux d'incidence et correction de Bonferroni) nous ont confirmé que les taux d'incidence du VHC étaient statistiquement supérieurs chez les PUDI qui se sont injectées à fréquence croissante et décroissante par rapport à celles ayant maintenu de basses fréquences d'injection. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'instabilité de la fréquence d'injection agit possiblement en tant que facteur de risque de l'acquisition du VHC.

Pour cette analyse, les taux d'incidence du VHC ont été estimés en utilisant les données recueillies sur toute la durée de l'étude (mois 1–63), qui comprend la période de suivi au cours de laquelle les trajectoires de fréquence d'injection ont été estimées (mois 1–12). Bien sûr, cette approche empêche d'évaluer les trajectoires de fréquence d'injection en tant que prédicteurs de l'acquisition du VHC. Néanmoins, des analyses de sensibilité ont été conduites, cette fois-ci en excluant la première année de suivi, et les résultats étaient comparables. En effet, les différences entre les groupes de trajectoires par rapport aux taux d'incidence étaient similaires, quoique de plus faible amplitude, pendant les mois 13–63 en comparaison aux mois 1–12. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'effet des trajectoires de fréquence d'injection à court terme sur le risque d'acquisition du VHC pourrait possiblement perdurer, mais s'amenuiser, au fil du temps.

Lorsqu'on s'attarde au partage réceptif de matériel d'injection rapporté à la visite initiale, parmi les trois groupes pour lesquels l'incidence de VHC était plus haute (fréquence croissante, décroissante, constamment élevée), il semble que la prévalence de ce comportement risqué était plus élevée chez les PUDI qui se sont injectées à haute fréquence ou à fréquence croissante, en comparaison à celles qui se sont injectées à fréquence décroissante. Ces résultats suggèrent que

les PUDI qui s'injectent à fréquence décroissante sont à risque accru d'infection par le VHC par des mécanismes qui diffèrent possiblement de ceux des PUDI qui s'injectent à fréquence élevée ou à fréquence croissante, bien que ceux-ci soient encore mal compris.

Plusieurs facteurs peuvent pousser les PUDI à réduire leur fréquence d'injection, certains étant de nature individuelle et d'autres de nature structurelle. D'abord, les PUDI peuvent réduire leur fréquence d'injection par elles-mêmes ou par le biais de traitements de dépendance (p. ex. TAO, désintoxication). Pendant ce processus, il est possible qu'elles aient tendance à se procurer une quantité limitée de matériel d'injection, déterminée selon les besoins anticipés et sans tenir compte de la survenue potentielle d'événements imprévisibles (p. ex. rencontre inattendue avec un partenaire d'injection, présentation soudaine de symptômes de *craving* ou sevrage, situations hautement stressantes) qui peuvent conduire à l'injection précipitée de drogues avec du matériel qu'ils ont sous la main, même s'il est souillé (268). Un mécanisme semblable peut possiblement expliquer pourquoi les participants qui se sont injectés de façon sporadique pendant la première année de suivi étaient moins enclins à rapporter, à la visite initiale, une couverture complète de CAMI ($\geq 100\%$ des aiguilles/seringues obtenues auprès de sources sûres) : il est en effet possible que les PUDI qui ne s'injectent que sporadiquement s'efforcent en fait de ne pas s'injecter du tout et tendent à ne pas s'équiper de façon adéquate ou suffisante pour des récurrences potentielles.

Ensuite, l'environnement dans lequel se trouvent les PUDI peut être moins favorable à l'injection, notamment dans le cadre d'une incarcération, d'une hospitalisation, d'une pénurie de drogues ou d'une baisse de revenus. Finalement, il est possible que les PUDI se retrouvent dans des situations transitoires qui font de l'usage de drogues une priorité moindre, notamment dans le contexte d'efforts accrus pour trouver un logement ou de nouvelles sources de revenus (50, 70, 241). Nombre de ces situations, surtout celles d'ordre structurel, peuvent non seulement empêcher les PUDI de s'injecter à leur fréquence habituelle, mais également compromettre leur engagement dans les stratégies de réduction des méfaits, de même que leur capacité à s'injecter de manière sécuritaire, bien que ce soit moins fréquemment.

En plus du partage de matériel d'injection et du niveau de couverture des CAMI, d'autres variables ont été mesurées à la visite initiale et comparées en fonction des groupes de trajectoires de fréquence d'injection, dans le but d'évaluer si la composition des groupes pourrait expliquer les différences observées en termes d'incidence du VHC. D'abord, les participants de plus jeune

âge, ceux s'identifiant comme femmes ou ceux rapportant un revenu mensuel plus élevé étaient surreprésentés dans les groupes de trajectoires caractérisées par une fréquence d'injection élevée à un moment donné pendant la première année de suivi (fréquence croissante, décroissante ou constamment élevée). La relation avec l'âge s'explique possiblement par l'histoire naturelle de l'usage de drogues par injection : certaines études démontrent que les PUDI de plus jeune âge, par rapport à celles d'âge plus avancé, sont plus enclines à s'injecter à haute fréquence et moins enclines à cesser de s'injecter (74, 80). En ce qui a trait à la relation avec le genre, les preuves existantes sont plutôt mitigées (153, 269, 270). Des études rapportent néanmoins que les PUDI s'identifiant comme femmes sont davantage susceptibles d'être stigmatisées, de se prostituer et d'avoir des partenaires intimes qui contrôlent leurs comportements de consommation, et sont moins enclines à s'engager dans des traitements de dépendance, tous des éléments qui pourraient les amener à s'injecter à fréquence plus élevée (153, 174, 271, 272). Enfin, concernant la relation avec le revenu, elle s'explique possiblement par la capacité des PUDI qui ont des revenus plus élevés à dépenser davantage pour se procurer des drogues et se les injecter (36).

Ensuite, les participants qui avaient un historique de traitement contre le VHC étaient surreprésentés dans les groupes de trajectoires dont la fréquence d'injection était initialement plus basse (injection sporadique, peu fréquente, croissante). Il est possible que le counseling et le soutien offerts de façon répétée tout au long de la période de traitement, combinés à la volonté des PUDI d'éviter de repasser à travers ce processus, puissent les motiver à réduire leur usage de drogues par injection (266), bien que les preuves de l'existence d'un effet du traitement contre le VHC sur l'adoption de comportements d'injection plus sécuritaires demeurent plutôt limitées et mitigées et datent de l'ère pré-AAD (266, 274). Une alternative possible à cette explication serait que ce résultat reflète le fait que les PUDI qui se sont vu proposer un traitement contre le VHC avant 2017 étaient en général celles s'injectant rarement ou plus du tout (275, 276, 315).

Collectivement, les résultats de notre analyse sur les associations entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'incidence du VHC suggèrent qu'il faille prendre en compte la stabilité (et l'instabilité) de la fréquence d'injection lors de l'estimation du risque d'acquisition du VHC, et élaborer des stratégies de prévention du VHC ciblant non seulement les PUDI qui s'injectent à fréquence élevée ou à fréquence croissante, mais également celles qui s'injectent à fréquence décroissante. Il n'est toutefois pas possible, à ce point-ci, d'exclure que les résultats de l'analyse

s'expliquent en partie par certaines caractéristiques individuelles qui varient selon les groupes de trajectoires, notamment l'âge, le genre, le revenu, le partage de matériel d'injection, le niveau de couverture des CAMI et l'historique de traitement contre le VHC. Il est également probable que l'environnement physique dans lequel se retrouvent les PUDI puisse affecter la stabilité de la fréquence à laquelle elles s'injectent, ce qui mérite d'être exploré davantage (voir ci-dessous), puisque ceci pourrait aider à l'élaboration de nouvelles stratégies de prévention du VHC qui ne se limitent plus aux stratégies de réduction des méfaits.

7.3 Trajectoires de stabilité résidentielle et de fréquence d'injection

La communauté scientifique s'intéresse de plus en plus à l'effet du « contexte de risque » dans lequel se produit l'injection (les environnements physique, social, économique et politique) sur les comportements d'injection et l'acquisition du VHC; cet intérêt s'inscrit dans un effort de développement de stratégies de prévention du VHC qui ne se limitent plus à la seule promotion d'actions individuelles qui ne ciblent que l'usage et l'injection de substances (43, 44, 52). Parmi les variables structurelles reconnues pour affecter les comportements d'injection et le risque de VHC (37, 46, 48, 52-59, 316, 317), l'instabilité résidentielle capte particulièrement l'attention, entre autres à cause de sa haute prévalence parmi les PUDI (17, 23, 24) et de ses associations avec le partage de matériel d'injection et avec l'acquisition du VHC (58, 60, 161, 169, 170).

Il semble que la relation entre les conditions résidentielles et l'injection de drogues soit complexe à décortiquer, entre autres parce que ce sont deux variables qui tendent à varier au fil du temps (60-69). En effet, les personnes en situation d'instabilité résidentielle ont tendance à suivre des trajectoires de stabilité résidentielle qui changent significativement à travers le temps et d'une personne à l'autre (64, 68, 69). À notre connaissance, une seule étude⁴⁸ semble s'être intéressée aux trajectoires de stabilité résidentielle chez les PUDI plus spécifiquement, quoique les types de trajectoires étaient prédéterminés, c.-à-d. que ce ne sont pas les données collectées qui ont servi à déterminer le nombre de trajectoires ou la forme de celles-ci (60). Ces différentes

⁴⁸ Cette étude a été publiée en décembre 2020, près d'un an après la publication de notre article sur les trajectoires de stabilité résidentielle chez les PUDI, présenté en intégralité au chapitre 6.

études nous permettent tout de même de saisir la diversité de trajectoires de stabilité résidentielle qui peuvent être suivies, dont certaines qui sont caractérisées par une persistance de la stabilité ou de l'instabilité des conditions résidentielles à travers le temps, d'autres, par une amélioration de celles-ci, et enfin d'autres encore, par une variation constante de celles-ci (60, 68, 69).

Comme rapporté au chapitre 6, trois trajectoires de stabilité résidentielle semblent avoir été suivies par notre échantillon de PUDI sur une année (265). La première était caractérisée par une stabilité persistante (probabilité d'instabilité résidentielle de 0% pendant 12 mois; suivie par 53% des participants). La deuxième était caractérisée par un déclin de la stabilité résidentielle (probabilité d'instabilité résidentielle passant de 16% à 80% entre le premier et le 12^e mois; 22% des participants). La dernière était caractérisée par une amélioration de la stabilité résidentielle (probabilité d'instabilité résidentielle passant de 99% à 58% entre le 1^{er} et le 11^e mois; 25% des participants). Il apparaît donc que près de la moitié des participants ont suivi une trajectoire où la probabilité d'instabilité résidentielle était élevée à un moment donné au cours des 12 mois de suivi (déclin ou amélioration des conditions résidentielles). Ces résultats se joignent donc à ceux d'autres études qui ont démontré que l'instabilité résidentielle est une problématique qui touche une large proportion de PUDI (17, 23, 24). Ils constituent aussi un ajout important à la littérature existante, puisque notre étude semble être parmi les premières à avoir détecté et caractérisé des trajectoires de stabilité résidentielle parmi un échantillon de PUDI.

Jusqu'à maintenant, l'effet des variations temporelles de la stabilité résidentielle sur la fréquence d'injection semble avoir été très peu documenté. Il est cependant bien établi que, chez les personnes qui utilisent des drogues, se trouver en situation d'instabilité résidentielle rehausse le risque de faire une transition vers l'injection (initiation ou récurrence) (73, 77, 79, 81, 169, 186) et d'utiliser du matériel d'injection ayant déjà été utilisé par autrui (161, 169, 170). Compte tenu de ces associations, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle dans notre étude, une détérioration de la stabilité résidentielle serait accompagnée d'une élévation de la fréquence d'injection, alors qu'une amélioration de la stabilité résidentielle, à l'inverse, s'accompagnerait d'une diminution de la fréquence d'injection. Nous avons toutefois également émis l'hypothèse selon laquelle la détérioration des conditions résidentielles pourrait faire de l'acquisition et de l'usage de drogues une priorité moindre et pourrait s'accompagner d'une diminution de la fréquence d'injection.

Comme rapporté au chapitre 6 (265), les participants dont la stabilité résidentielle s'est améliorée durant la première année de suivi présentaient, parmi les trois groupes de trajectoires, la probabilité la plus faible de s'être injectés de plus en plus fréquemment et la probabilité la plus haute de s'être injectés de moins en moins fréquemment. Quant aux PUDI dont la stabilité résidentielle s'est détériorée pendant la première année de suivi, elles avaient, parmi les trois groupes, la probabilité la plus faible de s'être injectées de moins en moins fréquemment. Ces résultats suggèrent que les PUDI en situation d'instabilité résidentielle pourraient, en voyant leurs conditions résidentielles s'améliorer, avoir tendance à s'injecter des drogues de moins en moins fréquemment (parmi celles qui s'injectent à haute fréquence) ou encore à continuer de s'injecter à basse fréquence (parmi celles qui s'injectent à basse fréquence).

À première vue, lorsqu'on ne considère strictement que la relation bien établie entre une fréquence d'injection élevée et l'acquisition du VHC (45-49, 51), les interventions politiques et de santé publique visant à améliorer la stabilité résidentielle des PUDI semblent être indiquées, puisqu'on suspecte qu'elles puissent aider à la prévention du VHC par le biais d'une réduction de la fréquence d'injection et/ou par le maintien d'une basse fréquence d'injection. En revanche, notre analyse sur l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur un an et le risque d'acquisition du VHC, présentée au chapitre 5 et discutée à la section 7.2, révèle que les PUDI qui avaient une fréquence d'injection décroissante lors de la première année de suivi étaient statistiquement à plus haut risque d'acquisition du VHC que ceux qui avaient maintenu une fréquence stable, que celle-ci ait été constamment basse ou constamment élevée (264). Les résultats du chapitre 5 remettent ainsi en doute le potentiel effet bénéfique que pourraient avoir les stratégies visant à améliorer la stabilité résidentielle des PUDI pour prévenir le VHC.

Il importe aussi de noter que le potentiel effet bénéfique d'une amélioration de la stabilité résidentielle sur la fréquence d'injection semble s'estomper lorsque la stabilité résidentielle est atteinte et maintenue. Dans notre échantillon, les PUDI chez qui les conditions résidentielles sont restées stables, comparativement à celles chez qui elles se sont améliorées, présentaient une probabilité plus élevée de s'être injectées de plus en plus fréquemment. Différentes hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce résultat. En premier lieu, il est possible que de maintenir des conditions résidentielles stables soit moins exigeant pour les PUDI que d'être en processus pour les améliorer. Dans ce scénario, les priorités concurrençant avec l'acquisition et l'usage de

drogues et de matériel d'injection pourraient donc être moindres une fois la stabilité résidentielle atteinte. Une seconde explication pourrait être l'isolement social des PUDI ayant nouvellement atteint la stabilité résidentielle et logeant maintenant seules. Aux États-Unis, dans un échantillon d'individus en situation d'itinérance, une majorité d'entre eux sont demeurés socialement isolés après avoir eu accès à un logement avec services de soutien (294). Effectivement, il semble que les personnes ayant nouvellement atteint la stabilité résidentielle tendent à moins s'engager dans les services communautaires et, par conséquent, à moins entrer en contact avec des intervenants et/ou des pairs (294). Il semble que celles-ci aient aussi tendance à avoir de plus grands désirs d'autonomie/intimité, de même qu'à craindre d'être exploitées/influencées défavorablement par leurs pairs (295-297). Il est donc possible que les PUDI qui parviennent à atteindre la stabilité résidentielle et qui logent maintenant seules, en étant isolées, tendent à moins s'engager dans les services de réduction des méfaits, ainsi qu'à s'injecter davantage. Nous ne sommes toutefois pas en mesure d'estimer la proportion de notre échantillon dans cette situation, n'ayant pas accès au statut résidentiel pré-étude. Enfin, une troisième explication pourrait être que les PUDI qui maintiennent des conditions résidentielles stables pendant un certain temps tendent à cohabiter avec d'autres PUDI (des connaissances, des amis ou des partenaires sexuels) pour partager les coûts associés au logement, aux commodités et à la nourriture (318). Il apparaît en effet que la cohabitation avec d'autres personnes utilisatrices de drogues augmente les risques de relations sexuelles risquées et d'usage de drogues (319, 320). Dans notre échantillon, néanmoins, celles dont les conditions résidentielles sont restées stables durant la première année de suivi n'étaient pas davantage enclines à avoir récemment eu des relations sexuelles (avec des PUDI ou non) que celles dont les conditions résidentielles étaient en amélioration ou en déclin. Notre analyse ne semble donc pas soutenir cette hypothèse, bien que la variable testée (relations sexuelles dans les trois derniers mois, mesuré à la visite initiale) ne soit, en définitive, qu'une mesure indirecte de la cohabitation avec des connaissances, des amis ou des partenaires sexuels.

Différentes variables ont été mesurées à la visite initiale, puis comparées en fonction des groupes de trajectoires de stabilité résidentielle, dans l'objectif d'explorer si la composition des groupes pourrait expliquer les différences observées en termes de probabilités pour les PUDI de suivre chacune des trajectoires de fréquence d'injection. D'abord, les participants du groupe de trajectoire caractérisée par l'amélioration des conditions résidentielles lors de la première année

de suivi étaient d'âge plus avancé, ce qui concorde avec une étude australienne qui associe un âge plus avancé à des conditions résidentielles plus stables (161). Ensuite, les participants dont les conditions résidentielles sont restées stables pendant la première année de suivi étaient plus enclins à s'identifier comme femmes, similairement à des études transversales conduites auprès de PUDI, qui associent l'auto-identification comme femme à la stabilité résidentielle (23, 161). Ce résultat s'explique possiblement par le fait que les individus qui s'identifient comme femmes tendent à s'appuyer davantage sur leur cercle social pour faire face à l'instabilité résidentielle et atteindre la stabilité, comparativement à ceux qui s'identifient comme hommes (301-304).

Troisièmement, les participants dont les conditions résidentielles sont demeurées stables étaient plus enclins à avoir récemment été sous TAO, ce qui concorde avec des études récentes associant les TAO aux conditions résidentielles stables. (307-309). Bien qu'il soit probable que la stabilité résidentielle favorise l'engagement dans les TAO, il n'est pas exclu que l'engagement dans les TAO amenuise la mesure dans laquelle l'acquisition et l'usage de drogues par injection concurrencent avec le maintien de conditions résidentielles stables. Enfin, en termes de drogues récemment consommées, les participants dont les conditions résidentielles sont restées stables durant la première année de suivi étaient davantage susceptibles de s'être injectés des opioïdes, mais moins enclins à avoir consommé de la cocaïne (par injection ou non), alors que ceux dont les conditions résidentielles se sont détériorées étaient davantage susceptibles de s'être injectés des amphétamines. Somme toute, ceci concorde avec des études qui démontrent que les PUDI dont la drogue principale est la cocaïne ou les amphétamines sont davantage susceptibles d'être en situation d'instabilité résidentielle que celles dont la drogue de choix est l'héroïne (288, 289).

Collectivement, les résultats de l'analyse portant sur les relations entre les trajectoires de stabilité résidentielles et celles de la fréquence d'injection (265) soutiennent premièrement que l'instabilité résidentielle est une problématique qui affecte une proportion significative de PUDI. Il semble donc justifié que des stratégies qui visent à améliorer les conditions résidentielles des PUDI soient développées et mises en place, incluant l'amélioration de l'accès à des logements supervisés ou avec services de soutien. Nos résultats suggèrent aussi que les interventions visant à améliorer la stabilité résidentielle pourraient éventuellement aider les PUDI à diminuer leur fréquence d'injection ou à en maintenir une basse, mais qu'elles seraient insuffisantes pour aider à la prévention du VHC une fois que la stabilité résidentielle est atteinte. Il n'est toutefois pas

possible, à ce stade-ci, d'exclure que les résultats de notre analyse s'expliquent en partie par certaines caractéristiques individuelles qui varient selon les groupes de trajectoires de stabilité résidentielle, notamment l'âge, le genre, les types de drogues consommées et les TAO.

7.4 Limites des analyses

Nos analyses sont sujettes à différentes limites qui peuvent avoir influencé la validité de nos résultats et notre capacité à les interpréter. Débutons par la validité externe de nos résultats. Les participants inclus dans nos trois études (chapitre 4 : N=372; chapitres 5 et 6 : N=386), de par les méthodes de recrutement et les critères d'inclusion et d'exclusion, ne constituent pas des échantillons aléatoires de l'ensemble des PUDI qui habitent à Montréal, au Québec. Des efforts considérables ont été faits pour diversifier les sources de recrutement des participants d'HEPCO afin d'optimiser la représentativité (p. ex. bouche-à-oreille, affiches, cartes d'invitation, services communautaires et établissements de soins de santé). Malgré cela, les personnes de jeune âge et celles qui s'identifient comme femmes sont sous-représentées dans notre échantillon par rapport à différentes cohortes de PUDI en Amérique du Nord et en Europe (47, 48, 67), aux populations de PUDI de partout au Québec et au Canada (23, 24) et aux populations générales canadienne, québécoise et montréalaise (321). Les Autochtones sont également sous-représentés par rapport aux populations de PUDI de partout au Québec et au Canada (23, 24). Finalement, les personnes qui s'identifient à un genre autre que femme ou homme ne sont pas du tout représentées (322). Les participants d'HEPCO représentent malgré tout un segment de la population qui, à la base, est très vulnérable et mérite une attention particulière, ainsi que des interventions plus ciblées.

Le biais de sélection, surtout celui engendré par les pertes au suivi, est une préoccupation constante dans les études de cohorte, et nos trois analyses n'y font pas exception. Premièrement, concernant l'analyse sur l'association entre les périodes sans injection et l'acquisition du VHC (chapitre 4), 372/457 participants (82%, *Figure 4.1*) sont revenus pour une visite de suivi et ont été inclus, un taux de rétention très acceptable ($\geq 80\%$) (261, 262), surtout pour des populations qui tendent à être plus difficiles à joindre, incluant les PUDI recrutées en milieu communautaire. Aucune différence significative en ce qui a trait aux caractéristiques à l'entrée de l'étude n'a par

ailleurs été détectée entre les participants qui sont revenus pour une visite de suivi et ceux qui ne l'ont pas fait (*Supplementary Table 4.1*), ce qui est rassurant pour la validité interne.

Deuxièmement, en ce qui a trait aux deux analyses de trajectoires (fréquence d'injection et stabilité résidentielle, chapitres 5 et 6), 386/518 participants (75%, *Figure 5.1* et *Figure 6.1*) sont revenus pour une visite de suivi et ont été inclus dans les deux études; les participants qui sont revenus étaient par ailleurs plus âgés et avaient un revenu mensuel plus élevé que ceux qui ne sont pas revenus (*Supplementary Table 5.1* et *Supplementary Table 6.1*). Collectivement, ces résultats soulèvent des préoccupations par rapport à un potentiel biais de sélection (261, 262). D'abord, concernant l'analyse sur l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'acquisition du VHC (chapitre 5), il est possible que les pertes au suivi aient affecté l'incidence du VHC, mais seulement si les participants qui ne sont pas revenus pour une visite de suivi avaient été plus enclins à être classés dans certains groupes de trajectoires et si les chances de revenir pour une visite de suivi dépendaient de leur statut VHC. Toutefois, il est peu probable que les participants aient été informés de l'acquisition du VHC dans un autre contexte que celui de l'étude et, si tel a été le cas, il est peu probable que cela ait affecté leur chance de revenir pour un suivi, étant donné le caractère peu critique des interviews d'HEPCO. Ensuite, en ce qui concerne l'analyse portant sur la relation entre les trajectoires de stabilité résidentielle et celles de fréquence d'injection (chapitre 6), les participants avaient des suivis assez équivalents (entre trois et neuf mois) et, comme noté dans le *Supplementary Table 6.5*, la durée de suivi médiane ne différait pas selon les trajectoires, ce qui, encore une fois, est rassurant pour la validité interne.

Enfin, il importe de rappeler que plusieurs mesures ont été mises en place pour que les participants se présentent à leur visite de suivi et que les taux de rétention soient optimisés (323). Avant chaque visite, les intervenants d'HEPCO contactaient les participants pour leur rappeler leur rendez-vous. À chaque visite, ils mettaient à jour les coordonnées des participants, et ceux-ci recevaient 20\$ en compensation pour leur temps. Finalement, à l'enrôlement, les intervenants d'HEPCO s'assuraient d'obtenir le consentement des participants afin qu'ils puissent consulter les services et agences couramment fréquentés par les PUDI, ainsi que les bases de données du gouvernement, pour pouvoir contacter ceux qui n'étaient autrement pas joignables.

Nos trois investigations peuvent également avoir fait place à des biais d'autodéclaration. D'abord, même s'il est rare pour les études de cohorte prospectives de faire place à un biais de

rappel, il importe de noter que dans HEPCO, chaque visite trimestrielle comportait une collecte de données rétrospectives autodéclarées relative aux trois derniers mois. Pour en augmenter la validité et la fiabilité, nous avons utilisé, de façon systématique à chaque visite, une méthode de suivi linéaire qui était adaptée aux besoins d'HEPCO (234, 235). Ensuite, puisque nos analyses s'intéressaient à l'usage de drogues et aux comportements d'injection à haut risque, elles étaient aussi sujettes à un biais de désirabilité sociale. La littérature suggère cependant que les données autodéclarées sur l'usage de drogues, lorsqu'elles sont recueillies auprès d'individus utilisateurs de drogues, sont généralement fiables et valides (263).

Nos trois investigations sont à risque de biais d'observation supplémentaires. D'abord, dans l'analyse sur la relation entre les périodes sans injection et le risque d'acquisition du VHC (chapitre 4), la manière dont l'exposition a été catégorisée [périodes sans injection : (i) aucune cessation; (ii) cessation un ou deux mois sur trois; (iii) cessation trois mois sur trois] est sujette à une erreur de classification non différentielle. En effet, il est possible que certains participants ne se soient pas injectés pendant 30 jours consécutifs, mais distribués sur deux mois consécutifs plutôt qu'un seul; ces interruptions n'auraient donc pas été comptabilisées comme des périodes sans injection. Comme il s'agit d'une variable à trois catégories, il serait difficile de déterminer la direction de ce potentiel biais. Ensuite, dans cette même analyse (chapitre 4) et dans celle sur la relation entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'incidence du VHC (chapitre 5), la façon dont l'issue (infection par le VHC) a été mesurée a pu entraîner une erreur de classification non différentielle. En effet, il est possible que les cas d'infection aient été sous-estimés, puisque l'élimination spontanée du VHC chez les participants qui ont été infectés dans le passé (présence d'anticorps anti-VHC) a pu se produire entre deux visites lors desquelles aucune particule virale (ARN du VHC) n'a été détectée. Ce potentiel biais favoriserait probablement l'hypothèse nulle.

Il importe de discuter des trajectoires de fréquence d'injection et de stabilité résidentielle et de la façon dont les participants ont été catégorisés (chapitres 5 et 6). Pour les deux variables d'intérêt, les types de trajectoires suivies par l'échantillon de PUDI à l'étude ont été estimés via la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement (236-240). Pour résumer, la trajectoire individuelle de chaque participant a contribué à l'estimation des trajectoires pour l'échantillon. Ensuite, pour chacun des participants, sa trajectoire individuelle a été comparée à celles qui ont été estimées pour l'échantillon, et la probabilité d'appartenance à chaque trajectoire estimée a

été calculée (probabilité postérieure). Enfin, chaque participant s'est vu attribuer la trajectoire estimée qui correspondait le plus à sa trajectoire individuelle, selon les probabilités postérieures. Cette approche est bien sûr sujette à de potentielles erreurs de classification pouvant biaiser les associations mesurées (287); la direction de ces biais serait toutefois difficile à déterminer. Le risque que de tels biais se soient produits reste cependant limité, compte tenu que les moyennes des probabilités postérieures des groupes de trajectoires étaient toutes situées au-dessus de 0,90 (*Supplementary Table 6.4*), suggérant une classification adéquate des participants (236-240).

Une seconde limite à considérer en ce qui a trait à l'estimation des trajectoires de stabilité résidentielle est la façon dont la variable est mesurée (conditions résidentielles instables pendant une majorité du mois, oui/non). La modélisation de trajectoires fondées sur le groupement ne permet pas de modéliser des variables catégorielles à plus de deux niveaux (239). Même s'il est usuel d'analyser l'instabilité résidentielle comme variable binaire (161, 163, 164), cette manière de faire tend à être critiquée, en particulier lorsqu'on l'examine en relation avec des risques pour la santé (319, 320, 324). Il est en effet possible que les caractéristiques sociodémographiques, l'adoption de comportements à risque et les risques d'affections médicales diffèrent selon que les personnes logent dans un milieu d'hébergement transitoire qui requiert un paiement (p. ex. chambre d'hôtel/motel, maison de chambres, pension), un centre d'hébergement d'urgence (p. ex. refuge) ou un lieu qui n'est pas prévu à cet effet (p. ex. abribus, station d'autobus, station de métro, parc, voiture, rue/ruelle) (319, 320, 324). Il est toutefois plutôt difficile, à ce stade-ci, de déterminer quel serait l'effet d'une définition moins inclusive de l'instabilité résidentielle.

Il convient de réitérer que les divers types de trajectoires estimés sont des approximations statistiques des tendances archétypales de la fréquence d'injection et de la stabilité résidentielle sur une période d'une année parmi un échantillon de PUDI recrutées dans la communauté (236, 238). Cependant, la modélisation de trajectoires fondée sur le groupement n'est pas, par design, conçue pour conclure sur le lien causal entre les trajectoires estimées et une deuxième variable (236-240). D'abord, dans l'analyse sur la relation entre les trajectoires de fréquence d'injection et l'infection par le VHC (chapitre 4), le taux d'incidence pour les mois 1-63 a été estimé pour chaque groupe de trajectoires de fréquence d'injection (estimées pour les mois 1-12) et les taux d'incidence ont par la suite été comparés les uns aux autres. Comme les deux variables d'intérêt ont été mesurées simultanément durant la première année de suivi, il n'est pas possible d'établir

un lien causal entre celles-ci. Nous avons opté pour inclure la première année de suivi dans les analyses sur l'incidence du VHC puisque 56% des infections s'y sont produites. L'exclusion des 12 premiers mois de suivi aurait effectivement pu entraîner d'autres limites, notamment une perte notable d'informations (et aussi de puissance) relatives aux infections survenues pendant la première année de suivi, ainsi que le risque de sélectionner des participants qui, à la base, sont moins à risque de VHC (un phénomène appelé *depletion of susceptibles*) (325). Il importe aussi de noter que l'analyse de sensibilité portant sur l'association entre les trajectoires de fréquence d'injection (estimées pour les mois 1–12) à l'incidence du VHC des mois 13 à 63 (N=273, *Table 5.5*) a entraîné des résultats comparables à ceux de l'analyse principale, suggérant un possible lien de causalité entre les deux variables et rehaussant notre confiance dans les résultats. Ensuite, dans l'analyse sur les associations entre les trajectoires de stabilité résidentielle et les trajectoires de fréquence d'injection suivies sur une année (chapitre 6), la probabilité que les PUDI suivent chacune des trajectoires de fréquence d'injection (estimées pour les mois 1–12) a été estimée pour chacune des trajectoires de stabilité résidentielle (aussi estimées pour les mois 1–12). Étant donné que les deux variables d'intérêt ont été mesurées simultanément durant la première année de suivi, il n'est encore une fois pas possible de conclure sur la causalité entre celles-ci.

Une dernière limite à aborder concernant les méthodes statistiques employées dans nos deux analyses de trajectoires (chapitres 5 et 6) est que celles-ci ne permettent pas d'exclure la présence d'un potentiel biais de confusion. Pour les résultats présentés au chapitre 5 et discutés à la section 7.2, d'autres analyses seraient nécessaires pour faire la distinction entre le véritable effet des trajectoires de fréquence d'injection sur le risque d'infection par le VHC et l'effet de variables de confusion potentielles, telles que l'âge, le genre, le revenu, le partage de matériel d'injection, le niveau de couverture des CAMI et l'historique de traitement contre le VHC. Il en est de même pour les résultats présentés au chapitre 6 et discutés à la section 7.3, pour lesquels des analyses supplémentaires seraient nécessaires pour faire la distinction entre le véritable effet des trajectoires de stabilité résidentielle sur la probabilité de suivre les trajectoires de fréquence d'injection et l'effet de potentielles variables de confusion, telles que l'âge, le genre, les types de drogues consommées et le TAO. Toutefois, pour y parvenir, il faudrait conduire des analyses plutôt complexes pour tenir compte de la valeur temporelle variable des facteurs de confusion, comme nous l'avons fait pour la fréquence d'injection et les conditions résidentielles. Somme

toute, nos analyses de trajectoires sont surtout descriptives. Il n'en demeure toutefois pas moins que nos résultats sont inédits et mettent de l'avant des dimensions supplémentaires à prendre en considération lors de l'élaboration de stratégies visant à réduire la transmission du VHC.

7.5 Implications cliniques et recommandations

À la lumière des résultats présentés aux chapitres 4–6 et discutés aux sections 7.1–7.4 (241, 264, 265), nous croyons que pour aider à la prévention du VHC, les professionnels de la santé qui prennent soins de PUDI devraient tenter d'adopter de nouvelles pratiques cliniques, la première étant de monitorer de façon systématique la fréquence d'injection pour détecter celles qui ont tendance à s'injecter à haute fréquence, celles dont la fréquence d'injection tend à varier (que ce soit à la hausse ou à la baisse) et, enfin, celles qui présentent des périodes sans injection. Les PUDI devraient également être systématiquement monitorées pour le partage de matériel d'injection, le principal mode d'acquisition du VHC parmi cette population (17, 23-28, 103).

Ensuite, quoique les suggestions ci-dessous soient applicables à toutes les personnes qui utilisent activement des drogues par injection, elles devraient être rehaussées chez les PUDI qui semblent être davantage à risque d'acquisition du VHC, incluant celles qui tendent à s'injecter à haute fréquence, celles qui ont une fréquence d'injection qui tend à varier (que ce soit à la hausse ou à la baisse) et, bien entendu, celles qui admettent partager du matériel d'injection :

1. Explorer avec l'individu ses connaissances en ce qui a trait aux risques pour la santé qui sont associés à l'injection de drogues (p. ex. infections transmises par le sang et surdoses) (12, 13, 15), rectifier l'information, en ajouter au besoin et répondre à ses questions.
2. Offrir du counseling sur les comportements d'injection de drogues qui sont sécuritaires. Mettre l'emphase sur l'usage systématique de matériel d'injection stérile (non seulement les aiguilles/seringues, mais également les cuillères, les filtres et l'eau) (25-28). Ensuite, explorer avec l'individu sa méthode d'injection, identifier les pratiques à haut risque et enseigner des méthodes plus sécuritaires (213). Si les compétences du professionnel de la santé sont insuffisantes pour accomplir cette deuxième étape, celui-ci devrait s'assurer d'orienter l'individu vers un collègue, un service ou un programme pouvant l'assister.

3. Orienter l'individu vers les services de réduction des méfaits qui sont disponibles, tels que les CAMI, les TAO et les SIS. Même si, jusqu'à présent, la seule stratégie prouvée efficace pour prévenir le VHC est le TAO (et encore davantage lorsque combiné à une couverture élevée de CAMI), ces trois stratégies ont été prouvées efficaces pour prévenir le partage réceptif de matériel d'injection et devraient être largement utilisées (54, 56, 59, 80, 194, 205-207, 210, 211, 213).
4. Au Canada, il est actuellement recommandé, pour les individus qui utilisent activement des drogues par injection, qu'ils soient dépistés plus ou moins annuellement pour le VHC et pour le VIH (117, 326, 327). Toutefois, il est possible qu'un dépistage plus fréquent des sous-groupes qui sont à plus haut risque, incluant les PUDI qui tendent à s'injecter à haute fréquence, celles qui ont une fréquence d'injection qui tend à changer et celles qui admettent partager du matériel d'injection, contribuerait probablement de manière significative à la prévention de ces infections (à tout le moins, de l'infection par le VHC).
5. Pour les PUDI qui ont une fréquence d'injection qui tend à varier, que ce soit à la hausse ou à la baisse, déterminer quelles sont les raisons de ces variations (p. ex. changements en termes de conditions résidentielles, de statut d'emploi, de sources de revenu ou de relations interpersonnelles, récente incarcération ou hospitalisation, etc.) (50, 70, 241), accroître et adapter le soutien professionnel pendant ces périodes de transition et orienter l'individu vers des ressources qui sont adaptées à ses besoins plus ou moins ponctuels.

Enfin, pour les PUDI qui présentent des périodes sans injection, les professionnels de la santé devraient tenter d'intégrer à leurs pratiques cliniques les stratégies suivantes :

1. Déterminer si les périodes sans injection sont de nature volontaire (p. ex. les PUDI ont cessé par elles-mêmes ou par désintoxication), si elles sont intégrées à leur cycle normal d'injection (les PUDI ne les considèrent pas comme des interruptions de l'injection) ou bien si elles sont forcées ou imposées (p. ex. les PUDI ont cessé lors d'une incarcération, d'une hospitalisation ou d'un contexte social/familial non propice) (241) et déterminer, le cas échéant, les causes ayant motivé la cessation de l'injection (13).
2. Déterminer si les périodes sans injection font place à une abstinence complète ou à une transition vers d'autres modes d'administration (p. ex. fumer, sniffer ou ingérer) (13).

3. Signifier qu'il peut y avoir des bénéfices notables aux périodes sans injection, incluant un possible effet dose-réponse contre le risque d'acquisition du VHC (plus les périodes sont longues, plus il semble qu'elles soient bénéfiques) (47, 241). Même s'il est probable que les périodes sans injection soient bénéfiques contre d'autres complications associées à l'injection (47, 63, 243), cela doit faire l'objet d'investigations supplémentaires.
4. Mettre en garde contre le risque de surdose lors d'une récurrence, par perte de tolérance ou par mauvais jugement de la dose (100, 101), que celle-ci soit occasionnée par une rechute après une période d'abstinence (élévation du risque démontrée dans les semaines suivant une désintoxication, une incarcération ou une hospitalisation) (97-99), mais aussi dans le contexte d'une transition d'un autre mode d'administration vers l'injection de drogues (l'injection favorise généralement une intoxication plus rapide) (16).
5. Si les périodes sans injection sont de nature volontaire ou si elles sont intégrées au cycle normal d'injection, renforcer le comportement. Il importe cependant de mettre en garde contre les risques de rechute et de surdose (97-101), ainsi que de promouvoir l'initiation d'un traitement de dépendance à long terme, en particulier chez les individus qui utilisent des opioïdes (c.-à-d. TAO) (99, 214). En effet, il ne semble pas y avoir, pour l'instant, d'équivalent pharmacologique éprouvé pour le mésusage de stimulants (216-219).
6. Si les périodes sans injection sont forcées ou imposées (p. ex. lors d'une incarcération, d'une hospitalisation ou à cause d'un contexte social ou familial qui n'est pas propice à l'injection), rehausser le soutien professionnel offert durant la période de transition vers le retour à la normale (p. ex. suivi plus intensif, orientation vers des ressources adaptées aux besoins de l'individu et orientation vers les services de réduction des méfaits).
7. Lors d'une récurrence après une période sans injection, ne pas aborder celle-ci comme un échec. Au contraire, aborder la période sans injection qui vient de se terminer comme un succès et ce, peu importe la raison pour laquelle elle s'est produite initialement. Discuter des potentiels bénéfices contre l'acquisition du VHC (47, 241) et, lorsqu'il s'agit d'une période sans injection de nature volontaire, renforcer le comportement, tout en mettant en garde contre les risques de rechute et de surdose (97-101).

Les différentes recommandations émises ci-haut visent principalement les soins de santé de première ligne. Il importe cependant de noter que les PUDI ont tendance à éviter les services de soins de santé de première ligne, principalement par crainte d'être jugées et stigmatisées par le personnel médical (251-253). Celles-ci finissent d'ailleurs souvent par se rendre à l'urgence lorsqu'elles sont très malades et que leur état nécessite une hospitalisation (252), un phénomène très préoccupant. En définitive, cet évitement des services de soins de première ligne par les PUDI pourrait limiter l'effet de nos recommandations sur la prévention du VHC.

L'évitement des soins de première ligne par les PUDI semble être une conséquence des attitudes critiques, désobligeantes et hostiles du personnel médical des hôpitaux, des cliniques médicales et des pharmacies communautaires envers les PUDI, entre autres (251, 328). En effet, il semble que les professionnels de la santé aient tendance à avoir des préjugés péjoratifs envers les PUDI et à considérer d'emblée qu'elles sont vouées à des pronostics social et médical plutôt pauvres (329, 330). Il semble aussi que le rapport coût-bénéfice des traitements de dépendance soit souvent perçu comme faible par ceux-ci, et leur désir de prendre en charge les problèmes d'usage de drogues tend à être assez limité (329). En clinique, les problèmes d'usage de drogues ont donc tendance à être souvent sous-évalués, sous-diagnostiqués et sous-traités (329, 330). Un facteur contributif probable à cette problématique notable est l'enseignement médical donné aux professionnels de la santé. En effet, il semble que le nombre d'heures d'enseignement réservé aux problématiques d'usage de drogues soit, en général, insuffisant par rapport à celui réservé à d'autres pathologies, au prorata de leur prévalence dans la population générale (329, 330). Il semble aussi que les étudiants et les stagiaires sont rarement exposés à des modèles et/ou des mentors suffisamment informés et confortables avec la prise en charge de problèmes spécifiques aux personnes utilisatrices de drogues (329-331). Il apparaît donc que l'on se retrouve avec des nouvelles cohortes de professionnels souvent sous-compétents en matière d'addictologie (330).

Au contraire, les PUDI les plus enclines à utiliser les services de soins de première ligne sont celles ayant une plus grande confiance envers les professionnels de la santé, favorisée entre autres par une communication empathique et une approche collaborative et sans jugement, ainsi qu'une reconnaissance des savoirs expérientiels du patient et l'acceptation de son autonomie et de son auto-détermination (11, 252, 332, 333). Il paraît donc nécessaire de mieux définir le rôle des professionnels de la santé en matière d'évaluation et de prise en charge des problématiques

de consommation, et d'exiger de ceux-ci qu'ils acquièrent les connaissances et les compétences nécessaires (329). Il incombe aux gouvernements, universités et organisations professionnelles d'être proactifs dans le développement de curriculums relatifs à l'addiction et aux populations qui utilisent des drogues pour les étudiants, stagiaires et professionnels en pratique (329, 330).

Il importe que ces curriculums mettent l'accent sur la nature chronique, étiologiquement multifactorielle et dynamique des troubles de l'usage d'une substance et sur la rechute comme phase normale du rétablissement (334-336). Par ailleurs, ils doivent habiliter les professionnels qui sont impliqués dans le continuum des services offerts aux personnes utilisatrices de drogues – particulièrement ceux travaillant en première ligne – à fournir de l'IEC sur les risques associés à l'usage et à l'injection de drogues, sur les comportements sécuritaires, sur le rôle des services de réduction des méfaits et des traitements de dépendance, et sur les services en communauté, ainsi qu'à orienter leur clientèle vers les services appropriés (104, 337). Ces curriculums doivent être fondés sur les preuves scientifiques, être inclusifs et culturellement appropriés, reconnaître les savoirs expérientiels des patients, et promouvoir l'acquisition de compétences pour atténuer la stigmatisation dans les interactions avec cette population (ou lorsqu'on réfère à celle-ci) (104, 332, 333, 338). Ce dernier aspect passe notamment par l'usage d'un langage axé sur la personne (p. ex. personnes utilisatrices de drogues, et non utilisateurs de drogues), qui assimile les termes techniques les plus à jour (p. ex. TAO plutôt que thérapie de substitution aux opiacés; mésusage plutôt qu'abus) et qui évite les argots et expressions idiomatiques perpétuant les stéréotypes et les préjugés (338, 339). La formation interprofessionnelle devrait aussi y être associée, car il est reconnu qu'elle améliore la reconnaissance, par les apprenants, des rôles de chaque intervenant et la qualité des soins offerts à cette population (331). Finalement, il importe que ces curriculums soient développés en collaboration avec des personnes qui ont une expérience vécue (104, 332).

En définitive, nous croyons qu'il est nécessaire qu'il y ait plus de recherche qui, comme la nôtre, vise à mieux apprécier la diversité et les nuances des profils que l'on retrouve parmi les PUDI, à mieux informer et sensibiliser les professionnels de la santé face aux enjeux et à la discrimination auxquels elles sont confrontées et à émettre des recommandations pour améliorer la qualité des soins qui sont prodigués à cette population (330). Ce type de recherche a justement le potentiel d'affecter positivement le contenu des curriculums sur l'addiction et les populations utilisatrices de drogues afin qu'il soit plus compréhensif et sensible à la réalité des PUDI (330).

7.6 Implications de santé publique et recommandations

À la lumière des résultats présentés au chapitre 4 et discutés à la section 7.1 (241), il semble que l'élaboration et la mise en place de stratégies qui favorisent l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection, temporaires ou à long terme, contribuerait probablement à la prévention de la transmission du VHC (241). À prime abord, on pourrait penser que cesser l'usage de toutes drogues pendant ces périodes sans injection serait probablement la stratégie la plus efficace pour réduire les méfaits liés à l'injection. Il est néanmoins reconnu que l'abstinence totale est associée à d'importants problèmes de sécurité, c.-à-d. que le risque de surdose mortelle est particulièrement élevé dans les semaines suivant une rechute après une période d'abstinence totale, notamment à la suite d'un congé d'hôpital, d'une sortie de prison, ou de l'achèvement ou l'abandon d'une désintoxication (97-99). En effet, l'abstinence peut entraîner une réduction de la tolérance et, à la rechute, une erreur de jugement de la dose (100, 101). Nous estimons donc qu'il est primordial que les efforts de santé publique qui cherchent à réduire les méfaits associés à l'injection se concentrent sur des stratégies qui ne sont pas centrées sur l'abstinence complète.

Favoriser l'engagement des PUDI dans des périodes sans injection de courte ou longue durée en effectuant une transition vers d'autres modes d'administration de drogues nous apparaît comme une stratégie intéressante qui doit être envisagée pour aider à la prévention des méfaits associés à l'injection (70, 246). Dans le passé, des études ont exploré les raisons ayant poussé des PUDI à changer de mode d'administration et celles-ci semblaient considérer cette stratégie comme parmi les seuls moyens de continuer de consommer des drogues tout en évitant différents risques pour la santé liés à l'injection, incluant les infections transmises par le sang (p. ex. VIH, VHC), les surdoses et les complications aux sites d'injection (p. ex. infections de la peau et des tissus mous, sclérose veineuse) (13, 314). Jusqu'à maintenant, cette stratégie semble n'avoir fait l'objet que d'un nombre limité de modèles d'intervention, incluant ceux-ci :

- En Australie, une intervention cognitivo-comportementale en cinq séances, qui visait à assister des PUDI ayant, au préalable, la volonté de changer de mode d'administration, semble avoir fonctionné pour un petit nombre de participants (248).
- À Ottawa, en Ontario, dans l'année suivant l'intégration, dans un CAMI déjà existant, d'un programme de distribution de matériel servant à fumer la cocaïne basée, les

chercheurs ont noté une diminution de l'injection de drogues et du partage de matériel pour fumer la cocaïne basée parmi les clients (249).

- En Angleterre, suite à l'intégration, dans quatre CAMI préexistants, d'un programme de distribution de paquets de feuilles d'aluminium pour fumer l'héroïne, une forte majorité des PUDI ayant participé au programme ont rapporté avoir fumé de l'héroïne dans un contexte qui se serait normalement prêté à l'injection de celle-ci (250).

Nous sommes d'avis que l'efficacité de ces modèles devrait être évaluée de façon plus formelle (13, 70, 247). Nous croyons également qu'il serait pertinent d'élaborer et de tester de nouveaux modèles d'intervention qui favorisent la transition de l'injection de drogues vers d'autres modes d'administration. Évidemment, l'efficacité de ces différents modèles pour prévenir les méfaits associés à l'injection de drogues, de même que leur innocuité, devraient être évaluées avant leur implantation à plus grande échelle.

Comme mentionné précédemment, la désintoxication, l'incarcération et l'hospitalisation sont des contextes menant généralement à l'abstinence de l'usage de toutes drogues pour une certaine période de temps, mais rehaussant aussi le risque de surdose mortelle lors d'une rechute (97-99). Cependant, plusieurs études démontrent qu'entreprendre un traitement de dépendance à long terme à la suite d'une désintoxication ou d'une incarcération est associé à une réduction subséquente de l'usage de drogues et des comportements d'injection à haut risque (221, 259, 340-342). Il serait donc intéressant de développer des stratégies pour lesquelles les épisodes de désintoxication, d'incarcération d'hospitalisation serviraient d'opportunités pour intervenir afin de favoriser non seulement l'engagement dans les services de réduction des méfaits, mais aussi le maintien de comportements d'injection sécuritaires, même si ceux-ci étaient d'abord imposés ou forcés (254, 343, 344). Ceci s'apparente à la théorie des « moments d'apprentissage » (345).

Les moments d'apprentissage sont des événements ou des situations qui peuvent servir d'opportunités pour intervenir et favoriser l'adoption de comportements sécuritaires ou encore la cessation de comportements risqués, afin d'augmenter le rapport coût-efficacité des stratégies de prévention déjà en place (345). Lors d'un épisode de désintoxication ou d'hospitalisation, notamment, l'attention des PUDI tend à être plus centrée sur leur santé qu'à l'habitude, ce qui pourrait servir d'opportunité pour intervenir et favoriser leur engagement dans les services de

réduction des méfaits (254, 343). Aussi, lors d'un épisode d'incarcération ou d'hospitalisation, entre autres, les PUDI sont généralement contraintes de cesser de s'injecter des drogues, ce qui pourrait servir d'opportunité pour intervenir et favoriser le maintien de la non-injection (254, 344). Des interventions visant à rehausser l'engagement des personnes utilisatrices de drogues dans des traitements de dépendance à long terme après une désintoxication ou une incarcération ont été évaluées dans le passé, mais leur efficacité s'est avérée plutôt mitigée :

- En Virginie, aux États-Unis, parmi un échantillon de personnes ayant complété une désintoxication de 28 jours, celles soumises à une intervention basée sur un contrat de comportement (engagement de la personne à initier un traitement de dépendance après sa désintoxication), des rappels de participation, ainsi que du renforcement social, étaient plus enclines à initier et maintenir un traitement de dépendance que celles n'ayant pas été soumises à l'intervention (340, 346-349). Toutefois, les résultats d'une récente étude clinique randomisée remettent en doute la réelle efficacité de cette stratégie (255).
- À Philadelphie, aux États-Unis, des chercheurs ont observé qu'une offre de service de gestion de cas lors d'une désintoxication était associée à une augmentation importante des chances d'entreprendre un traitement de dépendance par la suite (258). Cependant, le devis de l'étude n'était pas de nature expérimentale.
- Dans le Nord-Est des États-Unis, une étude pilote quasi expérimentale, effectuée auprès de personnes utilisatrices de drogues ayant entrepris une désintoxication de 30 jours, a révélé que de participer à une brève intervention avec un membre de la famille qui habite avec la personne, par entretien téléphonique ou par téléconférence, est associé à une plus grande chance d'entreprendre un traitement de dépendance postdésintoxication (259).
- En Californie, aux États-Unis, dans une étude datant quelque peu (1983), des chercheurs ont comparé l'utilisation de counseling psychothérapeutique à celle du traitement usuel lors d'une désintoxication de 21 jours (assignation aléatoire) (256). Au final, il a été noté que les participants ayant reçu du counseling étaient plus enclins à recevoir un traitement de dépendance à long terme que ceux ayant reçu le traitement usuel postdésintoxication.
- Des chercheurs américains ont effectué un essai clinique randomisé ayant pour but de comparer une première approche fondée sur l'alliance thérapeutique et une seconde

approche basée sur le counseling, à celle de l'approche usuelle lors d'une désintoxication de 1,5–10 jours (221, 260). Au final, il a été noté que l'intervention basée sur l'alliance thérapeutique augmentait les chances d'entreprendre une thérapie par désintoxication en ambulatoire, mais pas un TAO. Cependant, l'approche basée sur l'alliance thérapeutique et celle fondée sur le counseling n'étaient toutes les deux pas associées à une réduction des comportements d'injection à haut risque comparativement à l'approche usuelle.

- À Baltimore, aux États-Unis, des chercheurs ont effectué un essai clinique randomisé évaluant différentes interventions ayant pour objectif d'engager des prisonniers ayant un trouble de l'usage d'opioïdes dans un TAO à leur sortie de prison (257, 342, 350, 351). Les participants étaient assignés aléatoirement à trois interventions : (i) counseling en prison et invitation à contacter un service de TAO à la sortie (groupe « counseling seulement »); (ii) counseling en prison et orientation directe vers un service de TAO à la sortie (groupe « counseling et transfert »); et (iii) counseling et initiation d'un TAO en prison, avec possibilité de continuer le TAO avec le même service à la sortie (groupe « counseling et TAO »). Les ex-prisonniers les plus enclins à avoir initié et poursuivi un TAO à 12 mois de suivi étaient ceux du groupe « counseling et TAO », suivi du groupe « counseling et transfert », puis du groupe « counseling seulement », avec une différence statistiquement significative entre chaque paire de groupes (257, 342, 350, 351). Notons également que les participants du groupe « counseling et TAO » étaient moins à risque de réincarcération à trois mois de suivi que ceux des deux autres groupes, moins à risque d'implication dans des activités de nature criminelle à six mois de suivi que ceux du groupe « counseling seulement », et moins à risque d'avoir consommé de la cocaïne et des opioïdes à 12 mois de suivi que ceux du groupe « counseling seulement » (257, 350).

Dans l'ensemble, ces différentes stratégies d'intervention visant à augmenter l'engagement des personnes utilisatrices de drogues dans des traitements de dépendance à long terme, à la suite d'une désintoxication ou d'une incarcération pourraient être adaptées et testées auprès des PUDI plus spécifiquement. Elles pourraient aussi inspirer le développement de nouvelles stratégies et interventions spécifiques à cette population; celles-ci pourraient viser à engager les PUDI non seulement dans les traitements de dépendance à long terme, mais également dans l'ensemble des services de réduction des méfaits qui sont éprouvés contre les comportements d'injection à

haut risque (c.-à-d. les TAO, les CAMI, les SIS et les interventions fondées sur l'IEC) (54, 56, 59, 80, 194, 205-207, 210, 211, 213). Évidemment, l'efficacité de ces différentes interventions pour prévenir les méfaits associés à l'injection, ainsi que leur innocuité, devraient être évaluées avant leur implantation à plus grande échelle.

Concernant les résultats présentés aux chapitres 5 et 6 et discutés à la section 7.2 (264, 265), ils soutiennent le développement et la mise en place de stratégies de santé publique visant à aider les PUDI à maintenir une basse fréquence d'injection et, par conséquent, à diminuer la probabilité qu'ils partagent du matériel d'injection et contractent le VHC (parmi divers risques pour la santé associés à l'injection). Il semble que jusqu'à maintenant, parmi les stratégies de réduction des méfaits en place, celle ayant accumulé le plus de preuves scientifiques d'un effet de réduction de la fréquence d'injection est le TAO (59, 80, 205, 206, 285). Malgré qu'il y ait encore peu de preuves pour le soutenir, il est aussi possible de soupçonner qu'une utilisation régulière des autres services de réduction des méfaits déjà éprouvés contre le partage de matériel d'injection, soit les CAMI, les SIS et les interventions basées sur l'IEC (59, 80, 194, 205-207, 210, 211, 213), surtout en combinaison, pourrait aider les PUDI à structurer et à régulariser leur usage de drogues par injection et, par conséquent, à stabiliser leur fréquence d'injection, quoique cette hypothèse mérite de faire l'objet d'investigations supplémentaires. Il semble malgré tout qu'il soit de plus en plus justifié d'élaborer et mettre en place des stratégies qui visent à optimiser l'offre, l'accès et l'observance aux services de réduction des méfaits et ciblent particulièrement les PUDI à plus haut risque d'acquisition du VHC, notamment celles qui tendent à s'injecter à haute fréquence et celles dont la fréquence d'injection tend à varier, à la hausse ou à la baisse.

Il est aussi possible de soupçonner qu'une stabilisation des environnements économique (revenu et emploi), social (soutien social) et spatial (conditions résidentielles) pourrait aider les PUDI à structurer et régulariser leur usage de drogues par injection et à stabiliser leur fréquence d'injection. D'abord, il est reconnu que de s'engager dans des activités génératrices de revenus qui sont illégales (p. ex. prostitution et trafic de drogues), par opposition à celles qui sont légales, promeut l'usage de substances (36, 164, 352-354). Il est donc possible qu'une meilleure offre et un meilleur accès à des emplois n'exigeant pas l'abstinence de l'usage de drogues (c.-à-d. des emplois à bas seuil) puissent aider les PUDI à maintenir une source de revenus stable et à réduire le risque qu'ils s'engagent dans des activités génératrices de revenus qui sont illégales (36, 355,

356), de même qu'à structurer et à régulariser leur injection de drogues. Il demeure tout de même que l'efficacité des emplois à bas seuil pour réduire la fréquence d'injection et, ultimement, le risque d'acquisition du VHC, doit faire l'objet d'investigations supplémentaires.

Ensuite, les résultats présentés au chapitre 6 et discutés à la section 7.3 suggèrent qu'il y aurait un effet bénéfique à l'amélioration de la stabilité résidentielle sur la fréquence d'injection (diminution de la fréquence, stabilisation à basse fréquence) (265), bien que cet effet bénéfique semble s'estomper une fois la stabilité résidentielle atteinte et/ou maintenue. Il semble donc que l'effet de l'amélioration des conditions résidentielles contre l'acquisition VHC à plus long terme demeure incertain. Étant donné qu'une large proportion de PUDI semblent être affectées par des problématiques de stabilité résidentielle (17, 23, 24, 265), il nous semble tout de même impératif que des interventions politiques et sociales visant à améliorer les conditions résidentielles parmi cette population soient développées et implantées.

Il existe différentes philosophies qui guident l'accès aux logements supervisés ou avec services de soutien, dont deux principales, opposées l'une à l'autre. Il y a d'abord l'approche de type « traitement d'abord », fondée sur un modèle de continuum des soins, qui exige des clients, pour qu'ils aient accès à un logement et puissent le conserver, qu'ils soient sobres ou bien traités pour un trouble d'usage de substances ou de santé mentale (182). Quant à l'approche « logement d'abord », plus récente, elle est fondée sur une approche centrée sur les individus et n'exige pas de ceux-ci, pour qu'ils aient accès à un logement et puissent le conserver, qu'ils soient sobres ou traités pour un trouble d'usage de substances ou de santé mentale (182-184). Évidemment, l'approche « logement d'abord » concorde mieux avec la philosophie de la réduction des méfaits et est davantage accessible pour les personnes qui utilisent activement des drogues.

L'objectif principal de l'approche « logement d'abord », lorsqu'elle a été développée, était de fournir des conditions résidentielles plus stables aux personnes en situation d'itinérance et souffrant de troubles de santé mentale, afin de leur offrir une base solide, stable et sécuritaire pour qu'elles puissent prendre le contrôle sur différents aspects de leur vie (184). En théorie, les programmes « logement d'abord » sont supposés fournir, de façon systématique et directement sur les sites où sont les logements, divers services de soutien, dont l'utilisation n'est cependant qu'optionnelle; ces services servent entre autres à promouvoir les choix de l'individu et son engagement dans les services de traitement de dépendance et de réduction des méfaits (182-184,

292, 357). Il semble toutefois que la mise en œuvre et la qualité des services de soutien varient significativement d'un programme à l'autre, certains négligeant même de les offrir (182, 358).

Des études ont noté que l'approche « logement d'abord », comparativement à l'approche « traitement d'abord », était associée, après quelques années de suivi, à une plus grande chance de demeurer stable en termes de conditions résidentielles, ainsi qu'à un risque plus faible d'avoir été hospitalisé (359-361). Une réduction des dépenses gouvernementales qui sont engagées pour les personnes en situation d'instabilité résidentielle a aussi été notée après la mise en place des programmes « logement d'abord » (362). L'efficacité des programmes « logement d'abord » contre l'usage de drogues est cependant peu documenté et les preuves sont quant à elles plus ou moins convaincantes (327). Des essais cliniques randomisés conduits dans différentes grandes villes canadiennes ont démontré que l'usage de drogues illicites après un ou deux ans de suivi n'était pas moins élevé chez les participants enrôlés dans le programme que chez ceux qui ne l'étaient pas (184, 292). La majorité des études qui ne démontrent pas un effet sur l'usage de drogues ont toutefois été conduites auprès d'individus atteints de troubles mentaux ne souffrant pas nécessairement de troubles d'usage de drogues (360). Par ailleurs, la qualité des services de traitement de dépendance qui sont offerts sur les sites semble jouer un rôle important : une étude conduite à New York, aux États-Unis, auprès d'individus enrôlés dans des programmes de type « logement d'abord » ayant un antécédent de mésusage de drogues, a démontré que ceux enrôlés dans des programmes qui offrent des services de traitement de dépendance plus robustes étaient, à 12 mois de suivi, davantage enclins à être toujours enrôlés dans les programmes « logement d'abord » et moins enclins à utiliser des opioïdes ou des stimulants, que ceux enrôlés dans des programmes dont les services de traitement de dépendance étaient moins robustes (182).

Somme toute, nous croyons que pour contribuer efficacement à la réduction à long terme de la fréquence d'injection et à la prévention de l'infection par le VHC, il importe de prendre en charge les problématiques de stabilité résidentielle des PUDI en augmentant l'offre et l'accès à des logements supervisés ou avec services de soutien qui n'exigent pas des individus qu'ils soient abstinents ou souffrent de troubles mentaux, et incluent systématiquement des services robustes qui favorisent leur engagement dans les services communautaires, les soins de santé de première ligne et les services de réduction des méfaits (surtout les TAO, les CAMI, les SIS et les interventions basées sur l'IEC) (214, 298, 363). Bien sûr, l'efficacité de ces interventions

pour réduire la fréquence d'injection, prévenir le partage de matériel d'injection et réduire les méfaits liés à l'injection, en particulier l'acquisition du VHC, ainsi que leur innocuité, devraient être examinées avant leur implantation à grande échelle, du moins pour ces motifs spécifiques.

Un dernier point que nous désirons aborder est l'accès des PUDI aux différents services de réduction des méfaits, puisqu'à plusieurs reprises dans cette section et la précédente (sections 7.5 et 7.6), il est question de favoriser l'engagement de cette population dans ceux-ci pour aider à la prévention des risques pour la santé associés à l'injection. Au Québec, bien que l'accès des PUDI aux CAMI, aux TAO et aux SIS soit largement supérieur à la moyenne mondiale et qu'il soit en expansion depuis plus de 20 ans, il demeure globalement sous-optimal (20, 195, 286, 364-368). Cet accès semble être par ailleurs plus limité dans les zones non urbaines du Québec (286, 366, 369), surtout à cause d'une plus grande dispersion géographique de ces services et d'une offre n'ayant pas crû aussi rapidement que la demande (195, 368). Finalement, certaines populations, malgré leur risque particulièrement élevé de complications liées à l'injection, sont mal desservies par ces services, notamment les communautés autochtones (entre autres à cause d'infrastructures de santé assez déficientes) et la population carcérale (absence totale de CAMI et difficulté à poursuivre et/ou incapacité à initier un TAO) (195, 370, 371).

Des progrès ont été faits dans les dernières années. D'abord, concernant les CAMI, les directions régionales de santé publique du Québec ont récemment décidé de se regrouper pour mettre en place un système d'approvisionnement en matériel d'injection à l'échelle provinciale plutôt que régionale, ainsi que d'élargir la liste de matériel d'injection à distribuer (372). En ce qui a trait aux TAO, les exigences pour que les médecins et infirmières praticiennes spécialisées puisse les prescrire se sont assouplies, alors que les règles régissant l'accès aux TAO permettent désormais aux prescripteurs d'octroyer plus rapidement et pour une durée plus longue des doses non supervisées (doses à emporter avec soi pour une ou plusieurs journées) (215). Par ailleurs, de nouvelles options ont été approuvées en cas d'échec ou d'intolérance aux TAO traditionnels, soit la morphine orale à libération lente unique quotidienne et l'hydromorphone injectable (215). Enfin, pour ce qui est des SIS, quatre sites ont ouvert leurs portes à Montréal depuis 2017, alors que le projet pour un site à Québec est en attente d'approbation par Santé Canada (209, 366).

D'autres stratégies sont également à considérer. D'abord, il faut continuer de diversifier les types de CAMI, incluant : (i) l'offre systématique de ce service dans toutes les pharmacies,

les cliniques médicales, les urgences et refuges (ouverts 24 h/24, 7 j/7), les logements supervisés et/ou avec services de soutien, et les prisons; (ii) la mise à disposition de machines distributrices de matériel stérile; (iii) le rehaussement de services mobiles de proximité; et (iv) l'implication de pairs, qui peuvent agir à titre de travailleurs de proximité et/ou gérer des points de distribution ouverts dans des lieux et durant des moments plus stratégiques (54, 195, 373-376). Les CAMI doivent aussi continuer d'élargir l'éventail de matériel d'injection offert, l'étendre au matériel nécessaire pour d'autres modes d'administration, et s'assurer de fournir une quantité suffisante de matériel lors d'une visite pour couvrir $\geq 100\%$ de la consommation jusqu'à la prochaine visite (373-375). Concernant les TAO, des modèles de soins devraient être élaborés pour qu'ils soient offerts d'emblée à ceux qui sont éligibles dans le cadre des soins de première ligne, hospitaliers et de santé mentale (368, 377). Il faut aussi mieux intégrer l'offre de TAO dans les prisons et les logements supervisés et/ou avec services de soutien (214, 257, 298, 350, 363). L'accès à des prescripteurs de TAO pourrait être rehaussé en intégrant plus stratégiquement la téléconsultation (368). Enfin, il serait pertinent que l'ensemble des pharmacies distribuent ce médicament (369).

7.7 Prochaines avenues de recherche

Collectivement, nos résultats mettent en lumière le rôle notable que l'aspect dynamique de variables telles que la fréquence d'injection et les conditions résidentielles peut jouer sur le risque de développer des complications associées à l'injection, telles que l'acquisition du VHC. D'abord, au chapitre 4, nous avons démontré que les périodes sans injection courtes (trois mois sur trois sans injection) et sporadiques (un ou deux mois sur trois), comparativement à l'usage persistant de drogues par injection, étaient associées à des diminutions respectives de risque d'acquisition du VHC de 76% et 44%, quoique seule la relation avec les périodes sans injection courtes était statistiquement significative. Nous avons ainsi émis l'hypothèse selon laquelle les périodes sans injection pourraient aider à l'amélioration des contextes économique, social ou physique qui, si instables, peuvent compromettre la capacité des PUDI à s'injecter de manière sécuritaire et/ou à s'engager dans les services de réduction des méfaits (section 7.1). Ensuite, au chapitre 5, nos résultats suggèrent que les PUDI dont la fréquence d'injection tend, à court terme (un an), à changer, à la hausse ou à la baisse, sont à plus haut risque d'acquisition du VHC que

celles maintenant une basse fréquence d'injection. Des hypothèses ont été émises pour expliquer pourquoi une fréquence d'injection en diminution était associée à un plus haut risque de VHC, dont celle proposant que les PUDI qui tentent de réduire leur fréquence d'injection tendent à ne pas s'équiper de façon adéquate pour une hausse imprévue (section 7.2). Finalement, au chapitre 6, nos résultats suggèrent que l'amélioration des conditions résidentielles peut amener les PUDI à diminuer leur fréquence d'injection ou à maintenir une basse fréquence d'injection, mais que cet effet bénéfique n'existe plus une fois que la stabilité résidentielle est atteinte ou maintenue. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la perte d'effet post-stabilisation, notamment la diminution du nombre de priorités concurrençant avec la consommation, l'augmentation de l'isolement, ou la cohabitation avec d'autres PUDI pour partager les coûts (section 7.3).

Il s'agit sans contredit de résultats intéressants, inédits et dont les implications cliniques et de santé publique sont nombreuses (sections 7.5 et 7.6). Il est toutefois assez évident que notre compréhension des mécanismes sous-jacents demeure limitée, entre autres à cause, justement, de l'aspect dynamique des variables évaluées (et de notre incapacité, dans nos deux analyses de trajectoires, à évaluer la temporalité et à prendre en compte les facteurs de confusion potentiels) et de la difficulté à contextualiser ces changements à travers le temps. Il faut néanmoins spécifier que nos résultats proviennent d'analyses secondaires, c.-à-d. qu'entre mars 2011 et juin 2016, l'étude HEPCO n'était pas conçue pour répondre spécifiquement aux objectifs de cette thèse.

Cette difficulté à prendre en compte l'ensemble des dimensions pouvant influencer ou expliquer nos résultats met en lumière les limites à n'utiliser qu'une seule approche (quantitative dans ce cas-ci). Une option intéressante serait de reprendre nos diverses questions de recherche en élaborant une étude à méthodes mixtes, une stratégie reconnue pour améliorer la validité et l'interprétabilité des résultats et élargir la portée de la recherche, incluant celle conduite parmi les PUDI, chez qui des données particulièrement sensibles sont recueillies (378-382). D'abord, pour la partie quantitative, différentes variables pourraient être mesurées de façon répétée, dont les comportements relatifs à l'injection (p. ex. types de drogues, fréquence d'injection, périodes sans injection, partage réceptif de matériel d'injection et matériel stérile en réserve), l'utilisation de services de réduction des méfaits (p. ex. CAMI, TAO, SIS et désintoxication), les soins de santé (p. ex. traitement pour le VIH/VHC et hospitalisations) et certaines variables structurelles (p. ex. conditions résidentielles, cohabitation et soutien social, emploi et revenus, incarcération,

etc.). Pour la partie quantitative, des entrevues semi-structurées pourraient être conduites pour mieux comprendre le contexte dans lequel les variations temporelles de comportements relatifs à l'injection se produisent et la manière dont ces dernières façonnent les comportements et le fonctionnement des PUDI à court, mais aussi à plus long terme. Enfin, pour la partie mixte, les données pourraient être combinées pour examiner dans quelle mesure les résultats convergent ou se complètent (378-382). Bien entendu, l'issue d'intérêt, soit l'infection par le VHC, pourrait aussi s'étendre à d'autres complications associées à l'injection, telles que le VIH ou les surdoses. En somme, ce type d'étude permettrait de mieux se positionner sur les diverses propositions que nous avons faites aux sections 7.5 et 7.6 et contribuer à l'élaboration de nouvelles interventions sur les plans clinique, social et politique d'autres façons que la promotion de comportements individuels sécuritaires en matière d'usage et d'injection de drogues.

Il importe finalement de souligner que les considérations relatives à l'équité, la diversité et l'inclusion, plus précisément l'influence du sexe et du genre et celle de l'indigénisme, sont globalement plutôt limitées dans cette thèse, bien qu'il soit reconnu qu'elles sont nécessaires en recherche en santé pour mieux guider l'élaboration de politiques et d'interventions (383-387). Il faut noter qu'entre 2011 et 2016, les questions sur le sexe/genre et l'indigénisme n'étaient pas intégrées aux principales questions de recherche qui ont guidé la conception de l'étude HEPCO (p. ex. devis, recrutement et questions posées), limitant la collecte de données relatives à ces variables, ainsi que le recrutement de personnes s'identifiant comme femmes ou à un genre autre que femme/homme et d'Autochtones (voir section 7.4). Le sexe réfère aux attributs biologiques (physiques, physiologiques), tandis que le genre réfère aux rôles et comportements, expressions et identités des femmes, des hommes et des personnes de divers genres, déterminés entre autres par les environnements social et culturel (385). Dans l'étude HEPCO, seule l'identité de genre (trois choix : femme; homme; autre) a été recueillie entre 2011 et 2016 et a donc pu être intégrée dans cette thèse. La considération du genre lorsqu'il est question des comportements d'injection (périodes sans injection, fréquence d'injection) et des conditions résidentielles est certainement informative et utile, le genre influençant à la fois la façon d'agir et d'interagir avec autrui et la répartition du pouvoir et des ressources dans la société (385). Le sexe n'a quant à lui pas pu être intégré à cette thèse, ce qui est sous-optimal, celui-ci étant reconnu pour influencer l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (116, 154, 388). Finalement, en ce qui a trait à la collecte de

données portant sur l'indigénisme, celle-ci est mieux élaborée, les participants pouvant s'auto-identifier comme membres des Premières Nations, Inuits ou Métis à l'entrée dans l'étude.

Dans les moutures plus récentes d'HEPCO, des questions portant sur le sexe/genre et sur l'indigénisme sont maintenant intégrées aux principales questions de recherche. Des membres des communautés autochtones ont par ailleurs été impliqués dans le processus de conception de l'étude (386). La taille de l'échantillon requise pour répondre adéquatement aux questions liées au sexe/genre et à l'indigénisme a par la suite été déterminée et les méthodes de recrutement ont été révisées, diversifiées et optimisées afin que les personnes qui s'identifient comme femmes et celles qui sont Autochtones soient adéquatement représentées dans l'échantillon de PUDI à l'étude (389). Évidemment, le sexe et le genre sont dorénavant tous les deux sondés (385, 389).

Bibliographie

1. Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):355-61. Epub 2008/02/22.
2. Tibayrenc M, Ayala FJ. *On Human Nature: Biology, Psychology, Ethics, Politics, and Religion*: Academic Press; 2016.
3. Health Topics: Drugs (psychoactive): World Health Organization (WHO); 2020. URL: <https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive>.
4. International Drug Control Conventions: United Nations Office on Drugs and Crime; 2020. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>.
5. Hall W, Degenhardt L, Sindicich N. Illicit Drug Use and the Burden of Disease. *International Encyclopedia of Public Health*. Oxford: Academic Press; 2008. p. 523-30.
6. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 2012;379(9810):55-70. Epub 2012/01/10.
7. Boyd SC, Carter CI, MacPherson D. *More harm than good: Drug policy in Canada*: Fernwood Publishing; 2016.
8. Blocker JS, Jr. Did prohibition really work? Alcohol prohibition as a public health innovation. *Am J Public Health*. 2006;96(2):233-43. Epub 2005/12/29.
9. Reddon H, Fast D, DeBeck K, Werb D, Hayashi K, Wood E, et al. Prevalence and correlates of selling illicit cannabis among people who use drugs in Vancouver, Canada: A ten-year prospective cohort study. *Int J Drug Policy*. 2019;69:16-23. Epub 2019/04/25.
10. American Psychiatric Association. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e édition (DSM-5)*: Elsevier Masson; 2015.
11. Haber PS, Demirkol A, Lange K, Murnion B. Management of injecting drug users admitted to hospital. *Lancet*. 2009;374(9697):1284-93. Epub 2009/10/13.
12. Visconti AJ, Sell J, Greenblatt AD. Primary Care for Persons Who Inject Drugs. *Am Fam Physician*. 2019;99(2):109-16. Epub 2019/01/12.
13. Des Jarlais DC, Arasteh K, Feelemyer J, McKnight C, Barnes DM, Tross S, et al. From Long-Term Injecting to Long-Term Non-Injecting Heroin and Cocaine Use: The

- Persistence of Changed Drug Habits. *J Subst Abuse Treat.* 2016;71:48-53. Epub 2016/10/26.
14. Wang S-C, Maher B. Substance Use Disorder, Intravenous Injection, and HIV Infection: A Review. *Cell transplantation.* 2019;28(12):1465-71. Epub 2019/09/24.
 15. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization.* 2013;91(2):102-23.
 16. 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.* 2019;73:172-84. Epub 2019/07/24.
 17. 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. *The Lancet Global health.* 2017;5(12):e1192-e207. Epub 2017/10/23.
 18. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues 2013 (tableaux supplémentaires): Santé Canada; 2016. URL: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2013.html>.
 19. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues 2013 (sommaire): Santé Canada; 2015. URL: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2013.html>.
 20. Jacka B, Larney S, Degenhardt L, Janjua N, Høj S, Krajden M, et al. Prevalence of Injecting Drug Use and Coverage of Interventions to Prevent HIV and Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs in Canada. *Am J Public Health.* 2020;110(1):45-50. Epub 2019/11/15.
 21. Samji H, Yu A, Wong S, Wilton J, Binka M, Alvarez M, et al. Drug-related deaths in a population-level cohort of people living with and without hepatitis C virus in British Columbia, Canada. *Int J Drug Policy.* 2020;86:102989. Epub 2020/10/23.
 22. Darke S, Degenhardt L, Mattick R. *Mortality amongst Illicit Drug Users: Epidemiology, Causes and Intervention.* Cambridge: Cambridge University Press; 2006.

23. Summary of key findings from I-Track Phase 3 (2010-2012). Canada: Centre for Communicable Diseases and Infection Control (Public Health Agency of Canada), October 2014.
24. Leclerc P, Roy E, Morissette C, Alary M, Parent R, Blouin K. Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogue par injection — Épidémiologie du VIH de 1995 à 2017 — Épidémiologie du VHC de 2003 à 2017: Institut national de santé publique du Québec; 2019.
25. Pouget ER, Hagan H, Des Jarlais DC. Meta-analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. *Addiction*. 2012;107(6):1057-65. Epub 2011/12/16.
26. Palmateer N, Hutchinson S, McAllister G, Munro A, Cameron S, Goldberg D, et al. Risk of transmission associated with sharing drug injecting paraphernalia: Analysis of recent hepatitis C virus (HCV) infection using cross-sectional survey data. *J Viral Hepat*. 2014;21(1):25-32. Epub 2013/12/18.
27. Roy E, Arruda N, Leclerc P, Haley N, Bruneau J, Boivin JF. Injection of drug residue as a potential risk factor for HCV acquisition among Montreal young injection drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(1-2):246-50. Epub 2012/06/16.
28. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1385-98. Epub 2016/09/26.
29. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, et al. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(5):243-50. Epub 2014/05/20.
30. Wartelle-Bladou C, Baril JG, Stéphane P, Ahern SP, Béliveau C, Bellefeuille L, Côté P, et al. La prise en charge et le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C: Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 2019.
31. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-S68. Epub 2014/11/03.

32. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
33. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014;60(5):1767-75. Epub 2014/08/25.
34. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): A global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):239-45.
35. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: Towards ending viral hepatitis. World Health Organization, 2016.
36. Long C, DeBeck K, Feng C, Montaner J, Wood E, Kerr T. Income level and drug related harm among people who use injection drugs in a Canadian setting. *Int J Drug Policy*. 2014;25(3):458-64. Epub 2014/01/02.
37. Neale J. Homelessness, drug use and hepatitis C: A complex problem explored within the context of social exclusion. *Int J Drug Policy*. 2008;19(6):429-35. Epub 2007/10/27.
38. Simmonds L, Coomber R. Injecting drug users: A stigmatised and stigmatising population. *Int J Drug Policy*. 2009;20(2):121-30. Epub 2007/11/06.
39. Sacamano PL, Mehta SH, Latkin C, Falade-Nwulia O, Kirk GD, Rudolph AE. Characterizing latent classes of social support among persons who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2020;207:107816. Epub 2020/01/11.
40. Reddon H, Pettes T, Wood E, Nosova E, Milloy MJ, Kerr T, et al. Incidence and predictors of mental health disorder diagnoses among people who inject drugs in a Canadian setting. *Drug Alcohol Rev*. 2018;37(Suppl 1):S285-s93. Epub 2017/11/24.
41. Aidala A, Cross JE, Stall R, Harre D, Sumartojo E. Housing status and HIV risk behaviors: implications for prevention and policy. *AIDS Behav*. 2005;9(3):251-65. Epub 2005/08/10.
42. Briggs D, Rhodes T, Marks D, Kimber J, Holloway G, Jones S. Injecting drug use and unstable housing: Scope for structural interventions in harm reduction. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2009;16(5):436-50.
43. Rhodes T. Risk environments and drug harms: A social science for harm reduction approach. *Int J Drug Policy*. 2009;20(3):193-201. Epub 2009/01/17.

44. Rhodes T. The 'risk environment': A framework for understanding and reducing drug-related harm. *Int J Drug Policy*. 2002;13(2):85-94.
45. Bruneau J, Roy E, Arruda N, Zang G, Jutras-Aswad D. The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among street-drug users. *Addiction*. 2012;107(7):1318-27. Epub 2012/01/18.
46. Sacks-Davis R, Daniel M, Roy E, Kestens Y, Zang G, Ramos Y, et al. The role of living context in prescription opioid injection and the associated risk of hepatitis C infection. *Addiction*. 2016;111(11):1985-96. Epub 2016/05/31.
47. Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: Using evidence to inform comprehensive prevention. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 2):S32-8. Epub 2013/08/02.
48. Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, Li K, Sherlock CH, Rekart ML, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *CMAJ*. 2001;165(7):889-95. Epub 2001/10/16.
49. Bruneau J, Arruda N, Zang G, Jutras-Aswad D, Roy E. The evolving drug epidemic of prescription opioid injection and its association with HCV transmission among people who inject drugs in Montreal, Canada. *Addiction*. 2019;114(2):366-73. Epub 2018/11/07.
50. Colledge S, Leung J, Larney S, Peacock A, Grebely J, Hickman M, et al. Frequency of injecting among people who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy*. 2020;76:102619-. Epub 2019/12/18.
51. White B, Dore GJ, Lloyd AR, Rawlinson WD, Maher L. Opioid substitution therapy protects against hepatitis C virus acquisition in people who inject drugs: The HITS-c study. *Med J Aust*. 2014;201(6):326-9. Epub 2014/09/16.
52. Perlman DC, Jordan AE. The Syndemic of Opioid Misuse, Overdose, HCV, and HIV: Structural-Level Causes and Interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(2):96-112. Epub 2018/02/21.
53. Boyd J, Fast D, Hobbins M, McNeil R, Small W. Social-structural factors influencing periods of injection cessation among marginalized youth who inject drugs in Vancouver, Canada: An ethno-epidemiological study. *Harm Reduct J*. 2017;14(1):31. Epub 2017/06/07.

54. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: Findings from a Cochrane review and meta-analysis. *Addiction*. 2017. Epub 2017/09/12.
55. Nolan S, Dias Lima V, Fairbairn N, Kerr T, Montaner J, Grebely J, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction*. 2014;109(12):2053-9. Epub 2014/07/22.
56. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1974-81. Epub 2014/10/28.
57. Esmaeili A, Mirzazadeh A, Morris MD, Hajarizadeh B, Sacks HS, Maher L, et al. The Effect of Female Sex on Hepatitis C Incidence Among People Who Inject Drugs: Results From the International Multicohort InC3 Collaborative. *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):20-8. Epub 2017/10/12.
58. Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health*. 2009;9:270. Epub 2009/07/31.
59. Rhodes T, Hedrich D. *Harm Reduction: Evidence, Impacts and Challenges*: Office for Official Publ. of the European Communities; 2010.
60. Morris MD, Yen IH, Shiboski S, Evans JL, Page K. Housing Stability and Hepatitis C Infection for Young Adults Who Inject Drugs: Examining the Relationship of Consistent and Intermittent Housing Status on HCV Infection Risk. *J Urban Health*. 2020;97(6):831-44. Epub 2020/09/10.
61. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997;278(5335):45-7. Epub 1997/10/06.
62. Roy E, Lemire N, Haley N, Boivin JF, Frappier JY, Claessens C. Injection drug use among street youth: A dynamic process. *Can J Public Health*. 1998;89(4):239-40.
63. Xia Y, Seaman S, Hickman M, Macleod J, Robertson R, Copeland L, et al. Factors affecting repeated cessations of injecting drug use and relapses during the entire injecting career among the Edinburgh Addiction Cohort. *Drug Alcohol Depend*. 2015;151:76-83. Epub 2015/04/15.

64. Genberg BL, Gange SJ, Go VF, Celentano DD, Kirk GD, Mehta SH. Trajectories of injection drug use over 20 years (1988-2008) in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol.* 2011;173(7):829-36. Epub 2011/02/16.
65. Evans JL, Hahn JA, Lum PJ, Stein ES, Page K. Predictors of injection drug use cessation and relapse in a prospective cohort of young injection drug users in San Francisco, CA (UFO Study). *Drug Alcohol Depend.* 2009;101(3):152-7. Epub 2009/02/03.
66. Galai N, Safaeian M, Vlahov D, Bolotin A, Celentano DD. Longitudinal patterns of drug injection behavior in the ALIVE Study cohort, 1988-2000: description and determinants. *Am J Epidemiol.* 2003;158(7):695-704. Epub 2003/09/26.
67. Mikolajczyk RT, Horn J, Prins M, Wiessing L, Kretzschmar M. Trajectories of injecting behavior in the Amsterdam Cohort Study among drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:141-7. Epub 2014/09/25.
68. Roy E, Robert M, Fournier L, Vaillancourt E, Vandermeerschen J, Boivin JF. Residential trajectories of street youth—The Montreal Cohort Study. *J Urban Health.* 2014;91(5):1019-31. Epub 2014/02/12.
69. Tevendale HD, Comulada WS, Lightfoot MA. Finding shelter: Two-year housing trajectories among homeless youth. *J Adolesc Health.* 2011;49(6):615-20. Epub 2011/11/22.
70. Des Jarlais DC, McKnight C, Arasteh K, Feelemyer J, Perlman DC, Hagan H, et al. Transitions from injecting to non-injecting drug use: Potential protection against HCV infection. *J Subst Abuse Treat.* 2014;46(3):325-31. Epub 2013/10/29.
71. Bourgois P, Bruneau J. Needle exchange, HIV infection, and the politics of science: Confronting Canada's cocaine injection epidemic with participant observation. *Medical Anthropology.* 2000;18(4):325-50.
72. Hickman M, Vickerman P, Degenhardt L. Commentary on Mehta et al. (2012): Natural history of injecting drug use. *Addiction (Abingdon, England).* 2012;107(2):359-60.
73. Mehta SH, Sudarshi D, Srikrishnan AK, Celentano DD, Vasudevan CK, Anand S, et al. Factors associated with injection cessation, relapse and initiation in a community-based cohort of injection drug users in Chennai, India. *Addiction.* 2012;107(2):349-58. Epub 2011/08/06.

74. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med.* 1993;119(10):1017-28. Epub 1993/11/15.
75. Bluthenthal RN, Wenger L, Chu D, Quinn B, Thing J, Kral AH. Factors associated with initiating someone into illicit drug injection. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:186-92. Epub 2014/10/06.
76. Roy E, Boivin JF, Leclerc P. Initiation to drug injection among street youth: A gender-based analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114(1):49-54. Epub 2010/10/19.
77. Roy E, Haley N, Leclerc P, Cedras L, Blais L, Boivin JF. Drug injection among street youths in Montreal: Predictors of initiation. *J Urban Health.* 2003;80(1):92-105. Epub 2003/03/04.
78. Miller CL, Pearce ME, Moniruzzaman A, Thomas V, Christian W, Schechter MT, et al. The Cedar Project: Risk factors for transition to injection drug use among young, urban Aboriginal people. *CMAJ.* 2011;183(10):1147-54. Epub 2011/06/15.
79. Feng C, DeBeck K, Kerr T, Mathias S, Montaner J, Wood E. Homelessness independently predicts injection drug use initiation among street-involved youth in a Canadian setting. *J Adolesc Health.* 2013;52(4):499-501. Epub 2013/01/10.
80. Huo D, Bailey SL, Ouellet LJ. Cessation of injection drug use and change in injection frequency: The Chicago Needle Exchange Evaluation Study. *Addiction.* 2006;101(11):1606-13. Epub 2006/10/13.
81. Shah NG, Galai N, Celentano DD, Vlahov D, Strathdee SA. Longitudinal predictors of injection cessation and subsequent relapse among a cohort of injection drug users in Baltimore, MD, 1988-2000. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(2):147-56. Epub 2005/12/21.
82. Chang DC, Hadland SE, Nosova E, Wood E, Kerr T, DeBeck K. Socioeconomic factors associated with cessation of injection drug use among street-involved youth. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2017;12(1):50. Epub 2017/12/08.
83. Luchenski S, Ti L, Hayashi K, Dong H, Wood E, Kerr T. Protective factors associated with short-term cessation of injection drug use among a Canadian cohort of people who inject drugs. *Drug Alcohol Rev.* 2015. Epub 2015/12/15.

84. Harris M, Scott J, Wright T, Brathwaite R, Ciccarone D, Hope V. Injecting-related health harms and overuse of acidifiers among people who inject heroin and crack cocaine in London: A mixed-methods study. *Harm Reduct J.* 2019;16(1):60-.
85. Darke S, Ross J, Kaye S. Physical injecting sites among injecting drug users in Sydney, Australia. *Drug and alcohol dependence.* 2001;62(1):77-82.
86. Rafful C, Wagner KD, Werb D, González-Zúñiga PE, Verdugo S, Rangel G, et al. Prevalence and correlates of neck injection among people who inject drugs in Tijuana, Mexico. *Drug Alcohol Rev.* 2015;34(6):630-6. Epub 2015/04/14.
87. Ebright JR, Pieper B. Skin and soft tissue infections in injection drug users. *Infectious disease clinics of North America.* 2002;16(3):697-712.
88. Binswanger IA, Kral AH, Bluthenthal RN, Rybold DJ, Edlin BR. High prevalence of abscesses and cellulitis among community-recruited injection drug users in San Francisco. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):579-81. Epub 2000/03/18.
89. Bassetti S, Battagay M. Staphylococcus aureus infections in injection drug users: Risk factors and prevention strategies. *Infection.* 2004;32(3):163-9. Epub 2004/06/10.
90. Kerr T, Wood E, Grafstein E, Ishida T, Shannon K, Lai C, et al. High rates of primary care and emergency department use among injection drug users in Vancouver. *J Public Health.* 2005;27(1):62-6. Epub 2004/11/27.
91. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):291. Epub 2017/12/14.
92. Ruotsalainen E, Sammalkorpi K, Laine J, Huotari K, Sarna S, Valtonen V, et al. Clinical manifestations and outcome in Staphylococcus aureus endocarditis among injection drug users and nonaddicts: a prospective study of 74 patients. *BMC Infect Dis.* 2006;6:137. Epub 2006/09/13.
93. Belzak L, Halverson J. The opioid crisis in Canada: A national perspective. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2018;38(6):224-33. Epub 2018/06/19.
94. Opioid- and Stimulant-related Harms in Canada. Ottawa: Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses (Public Health Agency of Canada), March 2021.
95. Le Quotidien: Causes de décès, 2017. Ottawa: Statistique Canada, May 2019.

96. Martins SS, Sampson L, Cerdá M, Galea S. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature. *Am J Public Health*. 2015;105(11):e29-e49.
97. Merrall EL, Bird SM, Hutchinson SJ. A record-linkage study of drug-related death and suicide after hospital discharge among drug-treatment clients in Scotland, 1996-2006. *Addiction*. 2013;108(2):377-84. Epub 2012/08/29.
98. Merrall EL, Kariminia A, Binswanger IA, Hobbs MS, Farrell M, Marsden J, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addiction*. 2010;105(9):1545-54. Epub 2010/06/29.
99. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, et al. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102(12):1954-9. Epub 2007/11/23.
100. Strang J, Darke S, Hall W, Farrell M, Ali R. Heroin overdose: The case for take-home naloxone. *BMJ*. 1996;312(7044):1435-6.
101. Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: Follow up study. *BMJ*. 2003;326(7396):959-60.
102. Milloy MJ, Buxton J, Wood E, Li K, Montaner JS, Kerr T. Elevated HIV risk behaviour among recently incarcerated injection drug users in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:156. Epub 2009/05/29.
103. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1564-74. Epub 2013/09/03.
104. Swan T, Feld J, Altenberg J, Barrett L, Bruneau J, Conway B, et al. Modèle directeur pour éclairer les efforts d'élimination de l'hépatite C au Canada. Montréal: Réseau Canadien sur l'Hépatite C, 2019.
105. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.

106. Kwong JC, Ratnasingham S, Campitelli MA, Daneman N, Deeks SL, Manuel DG, et al. The impact of infection on population health: Results of the Ontario burden of infectious diseases study. *PLoS One*. 2012;7(9):e44103. Epub 2012/09/11.
107. Stumpf MP, Pybus OG. Genetic diversity and models of viral evolution for the hepatitis C virus. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;214(2):143-52. Epub 2002/09/28.
108. Jackowiak P, Kuls K, Budzko L, Mania A, Figlerowicz M, Figlerowicz M. Phylogeny and molecular evolution of the hepatitis C virus. *Infect Genet Evol*. 2014;21:67-82. Epub 2013/11/10.
109. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. Epub 2013/10/12.
110. Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*. 2019;156(2):418-30. Epub 2018/10/01.
111. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology*. 2012;55(4):1058-69. Epub 2011/10/28.
112. Pham ST, Bull RA, Bennett JM, Rawlinson WD, Dore GJ, Lloyd AR, et al. Frequent multiple hepatitis C virus infections among injection drug users in a prison setting. *Hepatology*. 2010;52(5):1564-72. Epub 2010/11/03.
113. Van de Laar TJ, Molenkamp R, Van den Berg C, Schinkel J, Beld MG, Prins M, et al. Frequent HCV reinfection and superinfection in a cohort of injecting drug users in Amsterdam. *J Hepatol*. 2009;51(4):667-74. Epub 2009/08/04.
114. Blackard JT. HCV superinfection and reinfection. *Antivir Ther*. 2012;17(7 Pt B):1443-8. Epub 2012/12/12.
115. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13(1):34-41. Epub 2005/12/21.
116. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-20. Epub 2013/08/03.

117. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, et al. The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *CMAJ*. 2018;190(22):E677-e87. Epub 2018/06/06.
118. Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ, Grebely J. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs--impact on therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):218-30. Epub 2015/03/18.
119. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42. Epub 2012/11/23.
120. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62. Epub 2013/07/03.
121. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83. Epub 2011/08/02.
122. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122-32. Epub 2016/12/08.
123. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006;3(2):47-52. Epub 2006/04/01.
124. Trubnikov M, Yan P, Archibald C. Estimated prevalence of Hepatitis C Virus infection in Canada, 2011. *Can Commun Dis Rep*. 2014;40(19):429-36. Epub 2014/12/18.
125. Samuel DG, Rees IW. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus (HCV). *Frontline gastroenterology*. 2013;4(4):249-54. Epub 2013/05/24.
126. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(1):3-14.
127. 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*. 2016;150(7):1599-608. Epub 2016/02/26.

128. Guss D, Sherigar J, Rosen P, Mohanty SR. Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings. *Journal of general internal medicine*. 2018;33(4):551-7. Epub 2018/01/19.
129. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, Latkin C, Mehta SH. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *J Viral Hepat*. 2018;25(3):220-7. Epub 2018/01/10.
130. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):683-94. Epub 2016/01/21.
131. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-93. Epub 2012/12/27.
132. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1. Epub 2017/06/24.
133. Reddy KR, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Galati JS, Morelli G, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy in HCV-advanced liver disease is effective in real-world practice: Observations through HCV-TARGET database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):115-26. Epub 2016/10/30.
134. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730-40. Epub 2015/05/20.
135. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):889-900. Epub 2011/03/24.
136. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology*. 2014;59(6):2161-9. Epub 2014/04/09.

137. Everson GT, Tran TT, Towner WJ, Davis MN, Wyles D, Nahass R, et al., rédacteurs. Safety and efficacy of treatment with interferon-free, ribavirin-free combination of sofosbuvir + GS-5816 for 12 weeks in treatment naïve patients with genotype 1-6 HCV infection. *Journal of Hepatology*; 2014.
138. Tran TT, Morgan TR, Thuluvath PJ, Etzkorn K, Hineostroza F, Tong M, et al. Safety and Efficacy of Treatment with Sofosbuvir+GS-5816±Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment Naïve Patients with Genotype 1-6 HCV Infection. *The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting*. 2014;80.
139. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):317-27. Epub 2017/04/14.
140. Grebely J, Larney S, Peacock A, Colledge S, Leung J, Hickman M, et al. Global, regional, and country-level estimates of hepatitis C infection among people who have recently injected drugs. *Addiction*. 2019;114(1):150-66. Epub 2018/07/24.
141. Morris MD, Shiboski S, Bruneau J, Hahn JA, Hellard M, Prins M, et al. Geographic Differences in Temporal Incidence Trends of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs: The InC3 Collaboration. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):860-9. Epub 2017/04/01.
142. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet*. 2002;359(9316):1478-83. Epub 2002/05/04.
143. Grebely J, Conway B, Raffa JD, Lai C, Kraiden M, Tyndall MW. Hepatitis C virus reinfection in injection drug users. *Hepatology*. 2006;44(5):1139-45. Epub 2006/10/24.
144. Aitken CK, Lewis J, Tracy SL, Spelman T, Bowden DS, Bharadwaj M, et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection in a cohort of injecting drug users. *Hepatology*. 2008;48(6):1746-52. Epub 2008/10/11.
145. Micallef JM, Macdonald V, Jauncey M, Amin J, Rawlinson W, Van Beek I, et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection within a cohort of injecting drug users. *J Viral Hepat*. 2007;14(6):413-8. Epub 2007/05/16.
146. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, 3rd, Pineda JA, Macias J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S33-45. Epub 2016/09/20.

147. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;72(4):643-57. Epub 2019/12/01.
148. Mandell W, Vlahov D, Latkin C, Oziemkowska M, Cohn S. Correlates of needle sharing among injection drug users. *American Journal of Public Health.* 1994;84(6):920-3.
149. Darke S, Kaye S, Topp L. Cocaine use in New South Wales, Australia, 1996-2000: 5 year monitoring of trends in price, purity, availability and use from the illicit drug reporting system. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(1):81-8. Epub 2002/06/14.
150. Bruneau J, Daniel M, Abrahamowicz M, Zang G, Lamothe F, Vincelette J. Trends in human immunodeficiency virus incidence and risk behavior among injection drug users in Montreal, Canada: A 16-year longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2011;173(9):1049-58. Epub 2011/03/03.
151. Iversen J, Dertadian G, Geddes L, Maher L. High risk injecting behaviour among people who inject pharmaceutical opioids in Australia. *Int J Drug Policy.* 2017;42:1-6. Epub 2017/01/21.
152. Broz D, Zibbell J, Foote C, Roseberry JC, Patel MR, Conrad C, et al. Multiple injections per injection episode: High-risk injection practice among people who injected pills during the 2015 HIV outbreak in Indiana. *Int J Drug Policy.* 2018;52:97-101. Epub 2017/12/27.
153. Tracy D, Hahn JA, Fuller Lewis C, Evans J, Briceno A, Morris MD, et al. Higher risk of incident hepatitis C virus among young women who inject drugs compared with young men in association with sexual relationships: A prospective analysis from the UFO Study cohort. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004988. Epub 2014/05/31.
154. Esmacili A, Mirzazadeh A, Carter GM, Esmacili A, Hajarizadeh B, Sacks HS, et al. Higher incidence of HCV in females compared to males who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(2):117-27. Epub 2016/10/30.
155. Genberg BL, Astemborski J, Vlahov D, Kirk GD, Mehta SH. Incarceration and injection drug use in Baltimore, Maryland. *Addiction.* 2015;110(7):1152-9. Epub 2015/04/08.
156. Nosyk B, Anglin MD, Brissette S, Kerr T, Marsh DC, Schackman BR, et al. A call for evidence-based medical treatment of opioid dependence in the United States and Canada. *Health Aff (Millwood).* 2013;32(8):1462-9. Epub 2013/08/07.

157. Rhodes T, Kimber J, Small W, Fitzgerald J, Kerr T, Hickman M, et al. Public injecting and the need for 'safer environment interventions' in the reduction of drug-related harm. *Addiction*. 2006;101(10):1384-93. Epub 2006/09/14.
158. DeCuir J, Lovasi GS, El-Sayed A, Lewis CF. The association between neighborhood socioeconomic disadvantage and high-risk injection behavior among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2018;183:184-91. Epub 2017/12/31.
159. Chamberlain C, MacKenzie D. Understanding contemporary homelessness: Issues of definition and meaning. *Aust J Soc Issues*. 1992;27(4):274-97.
160. Brousse C. Définir et compter les sans-abri en Europe: Enjeux et controverses. *Genèses*. 2005(1):48-71.
161. Topp L, Iversen J, Baldry E, Maher L. Housing instability among people who inject drugs: Results from the Australian needle and syringe program survey. *J Urban Health*. 2013;90(4):699-716. Epub 2012/06/27.
162. Coté P, Ghabrash MF, Bruneau J, Roy E, Dubreucq S, Fortier E, et al. Association between mental health service utilisation and sharing of injection material among people who inject drugs in Montreal, Canada. *Addict Behav*. 2019;96:175-82. Epub 2019/05/21.
163. Fortier E, Alavi M, Bruneau J, Micallef M, Perram J, Sockalingam S, et al. Depression, Anxiety, and Stress Among People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and a History of Injecting Drug Use in New South Wales, Australia. *J Addict Med*. 2017;11(1):10-8. Epub 2016/10/25.
164. Richardson L, Wood E, Li K, Kerr T. Factors associated with employment among a cohort of injection drug users. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(3):293-300. Epub 2010/06/23.
165. Havinga P, Van der Velden C, de Gee A, Van der Poel A. Differences in sociodemographic, drug use and health characteristics between never, former and current injecting, problematic hard-drug users in the Netherlands. *Harm Reduct J*. 2014;11:6. Epub 2014/02/15.
166. James S, McField ES, Montgomery SB. Risk factor profiles among intravenous drug using young adults: A latent class analysis (LCA) approach. *Addict Behav*. 2013;38(3):1804-11. Epub 2012/12/21.

167. Whittaker E, Swift W, Roxburgh A, Dietze P, Cogger S, Bruno R, et al. Multiply disadvantaged: Health and service utilisation factors faced by homeless injecting drug consumers in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2015;34(4):379-87. Epub 2015/03/20.
168. Kennedy MC, McNeil R, Milloy MJ, Dong H, Kerr T, Hayashi K. Residential eviction and exposure to violence among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Int J Drug Policy.* 2017;41:59-64. Epub 2017/01/21.
169. Linton SL, Celentano DD, Kirk GD, Mehta SH. The longitudinal association between homelessness, injection drug use, and injection-related risk behavior among persons with a history of injection drug use in Baltimore, MD. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132(3):457-65. Epub 2013/04/13.
170. Des Jarlais DC, Braine N, Friedmann P. Unstable housing as a factor for increased injection risk behavior at US syringe exchange programs. *AIDS Behav.* 2007;11(6 Suppl):78-84. Epub 2007/04/21.
171. Prangnell A, Daly-Grafstein B, Dong H, Nolan S, Milloy MJ, Wood E, et al. Factors associated with inability to access addiction treatment among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2016;11:9. Epub 2016/02/27.
172. Wood E, Li K, Palepu A, Marsh DC, Schechter MT, Hogg RS, et al. Sociodemographic disparities in access to addiction treatment among a cohort of Vancouver injection drug users. *Subst Use Misuse.* 2005;40(8):1153-67. Epub 2005/07/26.
173. Milloy MJ, Marshall BD, Montaner J, Wood E. Housing status and the health of people living with HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(4):364-74. Epub 2012/09/13.
174. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: A review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J.* 2013;10:7. Epub 2013/05/09.
175. O'Driscoll PT, McGough J, Hagan H, Thiede H, Critchlow C, Alexander ER. Predictors of accidental fatal drug overdose among a cohort of injection drug users. *Am J Public Health.* 2001;91(6):984-7. Epub 2001/06/08.
176. Kerr T, Fairbairn N, Tyndall M, Marsh D, Li K, Montaner J, et al. Predictors of non-fatal overdose among a cohort of polysubstance-using injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87(1):39-45. Epub 2006/09/09.

177. Bretteville-Jensen AL, Lillehagen M, Gjersing L, Andreas JB. Illicit use of opioid substitution drugs: Prevalence, user characteristics, and the association with non-fatal overdoses. *Drug Alcohol Depend.* 2015;147:89-96. Epub 2014/12/30.
178. Richer I, Bertrand K, Vandermeerschen J, Roy E. A prospective cohort study of non-fatal accidental overdose among street youth: The link with suicidal ideation. *Drug Alcohol Rev.* 2013;32(4):398-404. Epub 2012/11/08.
179. Sypsa V, Paraskevis D, Malliori M, Nikolopoulos GK, Panopoulos A, Kantzanou M, et al. Homelessness and Other Risk Factors for HIV Infection in the Current Outbreak Among Injection Drug Users in Athens, Greece. *Am J Public Health.* 2015;105(1):196-204. Epub 2014/02/15.
180. Spittal PM, Hogg RS, Li K, Craib KJ, Recksky M, Johnston C, et al. Drastic elevations in mortality among female injection drug users in a Canadian setting. *AIDS Care.* 2006;18(2):101-8. Epub 2005/12/13.
181. Zivanovic R, Milloy MJ, Hayashi K, Dong H, Sutherland C, Kerr T, et al. Impact of unstable housing on all-cause mortality among persons who inject drugs. *BMC Public Health.* 2015;15:106. Epub 2015/04/18.
182. Davidson C, Neighbors C, Hall G, Hogue A, Cho R, Kutner B, et al. Association of Housing First Implementation and Key Outcomes Among Homeless Persons With Problematic Substance Use. *Psychiatr Serv.* 2014. Epub 2014/07/16.
183. Padgett DK, Stanhope V, Henwood BF, Stefancic A. Substance use outcomes among homeless clients with serious mental illness: Comparing Housing First with Treatment First programs. *Community Ment Health J.* 2011;47(2):227-32. Epub 2010/01/12.
184. Kirst M, Zerger S, Misir V, Hwang S, Stergiopoulos V. The impact of a Housing First randomized controlled trial on substance use problems among homeless individuals with mental illness. *Drug Alcohol Depend.* 2015;146:24-9. Epub 2014/12/04.
185. Fischer B, Manzoni P, Rehm J. Comparing injecting and non-injecting illicit opioid users in a multisite Canadian sample (OPICAN Cohort). *Eur Addict Res.* 2006;12(4):230-9. Epub 2006/09/14.
186. Abelson J, Treloar C, Crawford J, Kippax S, Van Beek I, Howard J. Some characteristics of early-onset injection drug users prior to and at the time of their first injection. *Addiction.* 2006;101(4):548-55. Epub 2006/03/22.

187. Wright NM, Tompkins CN, Jones L. Exploring risk perception and behaviour of homeless injecting drug users diagnosed with hepatitis C. *Health Soc Care Community*. 2005;13(1):75-83. Epub 2005/02/19.
188. Wagner KD, Simon-Freeman R, Bluthenthal RN. The association between law enforcement encounters and syringe sharing among IDUs on skid row: A mixed methods analysis. *AIDS Behav*. 2013;17(8):2637-43. Epub 2013/04/27.
189. Small W, Rhodes T, Wood E, Kerr T. Public injection settings in Vancouver: Physical environment, social context and risk. *Int J Drug Policy*. 2007;18(1):27-36. Epub 2007/08/11.
190. Marshall BD, Kerr T, Qi J, Montaner JS, Wood E. Public injecting and HIV risk behaviour among street-involved youth. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110(3):254-8. Epub 2010/05/12.
191. Trayner KMA, McAuley A, Palmateer NE, Goldberg DJ, Shepherd SJ, Gunson RN, et al. Increased risk of HIV and other drug-related harms associated with injecting in public places: national bio-behavioural survey of people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2020;77:102663. Epub 2020/01/26.
192. McKnight I, Maas B, Wood E, Tyndall MW, Small W, Lai C, et al. Factors associated with public injecting among users of Vancouver's supervised injection facility. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(2):319-25. Epub 2007/05/15.
193. Navarro C, Leonard L. Prevalence and factors related to public injecting in Ottawa, Canada: Implications for the development of a trial safer injecting facility. *International Journal of Drug Policy*. 2004;15(4):275-84.
194. MacArthur GJ, Van Velzen E, Palmateer N, Kimber J, Pharris A, Hope V, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy*. 2014;25(1):34-52. Epub 2013/08/27.
195. Høj SB, Minoyan N, Artenie AA, Grebely J, Bruneau J. The role of prevention strategies in achieving HCV elimination in Canada: What are the remaining challenges? *Can Liver J*. 2018;1(2):4-13.
196. Stone J, Martin NK, Hickman M, Hellard M, Scott N, McBryde E, et al. The Potential Impact of a Hepatitis C Vaccine for People Who Inject Drugs: Is a Vaccine Needed in

- the Age of Direct-Acting Antivirals? PLoS One. 2016;11(5):e0156213. Epub 2016/05/26.
197. Major M, Gutfraind A, Shekhtman L, Cui Q, Kachko A, Cotler SJ, et al. Modeling of patient virus titers suggests that availability of a vaccine could reduce hepatitis C virus transmission among injecting drug users. *Sci Transl Med*. 2018;10(449). Epub 2018/07/13.
 198. Zelenev A, Li J, Mazhnaya A, Basu S, Altice FL. Hepatitis C virus treatment as prevention in an extended network of people who inject drugs in the USA: A modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):215-24. Epub 2017/11/21.
 199. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, et al. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):298-304. Epub 2015/12/03.
 200. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013;58(5):1598-609. Epub 2013/04/05.
 201. Echevarria D, Gutfraind A, Boodram B, Major M, Del Valle S, Cotler SJ, et al. Mathematical Modeling of Hepatitis C Prevalence Reduction with Antiviral Treatment Scale-Up in Persons Who Inject Drugs in Metropolitan Chicago. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135901. Epub 2015/08/22.
 202. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS, Yazdanpanah Y. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology*. 2016;63(4):1090-101. Epub 2015/09/22.
 203. Martin NK, Foster GR, Vilar J, Ryder S, Cramp ME, Gordon F, et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: Real world results and modelling of treatment impact. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):399-408. Epub 2014/10/08.
 204. 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*. 2015;151:1-14. Epub 2015/04/22.

205. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Epub 2011/08/13.
206. Tilson H, Aramrattana A, Bozzette S, Celentano D, Falco M, Hammett T, et al. Preventing HIV infection among injecting drug users in high-risk countries: An assessment of the evidence. Washington, DC: Institute of Medicine. 2007.
207. Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: A review. *Drug Alcohol Depend*. 2000;59(1):17-31. Epub 2000/03/09.
208. Minoyan N, Artenie AA, Zang G, Jutras-Aswad D, Turcotte M, Bruneau J. Harm Reduction Coverage and Hepatitis C Incidence: Findings From a Cohort of People Who Inject Drugs. *Am J Prev Med*. 2020;58(6):845-53. Epub 2020/05/24.
209. Services d'injection supervisée: Direction de santé publique de Montréal; 2020. URL: <https://santemontreal.qc.ca/population/services/services-dinjection-supervisee/>.
210. Kinnard EN, Howe CJ, Kerr T, Skjødt Hass V, Marshall BD. Self-reported changes in drug use behaviors and syringe disposal methods following the opening of a supervised injecting facility in Copenhagen, Denmark. *Harm Reduct J*. 2014;11(1):29. Epub 2014/10/30.
211. Belackova V, Salmon AM, Schatz E, Jauncey M. Drug consumption rooms (DCRs) as a setting to address hepatitis C - findings from an international online survey. *Hepatol Med Policy*. 2018;3:9. Epub 2018/10/06.
212. Sacks-Davis R, Horyniak D, Grebely J, Hellard M. Behavioural interventions for preventing hepatitis C infection in people who inject drugs: A global systematic review. *Int J Drug Policy*. 2012;23(3):176-84. Epub 2011/10/18.
213. Roux P, Le Gall JM, Debrus M, Protopopescu C, Ndiaye K, Demoulin B, et al. Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: Results from the ANRS-AERLI intervention study. *Addiction*. 2016;111(1):94-106. Epub 2015/08/04.
214. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, et al. Management of opioid use disorders: A national clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018;190(9):E247-e57. Epub 2018/03/07.

215. Lignes directrices — Le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Collège des médecins du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec, 2020.
216. Indave BI, Minozzi S, Pani PP, Amato L. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:Cd006306. Epub 2016/03/20.
217. Minozzi S, Amato L, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, De Crescenzo F, et al. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(5):Cd003352. Epub 2015/05/28.
218. Minozzi S, Cinquini M, Amato L, Davoli M, Farrell MF, Pani PP, et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):Cd006754. Epub 2015/04/18.
219. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):Cd002950. Epub 2011/12/14.
220. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):Cd007380. Epub 2016/09/28.
221. Booth RE, Campbell BK, Mikulich-Gilbertson SK, Tillotson CJ, Choi D, Robinson J, et al. Reducing HIV-related risk behaviors among injection drug users in residential detoxification. *AIDS Behav.* 2011;15(1):30-44. Epub 2010/07/24.
222. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: A randomized trial. *JAMA.* 2008;300(17):2003-11. Epub 2008/11/06.
223. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(10):1303-10. Epub 2000/03/14.
224. Shoukry NH. Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:1480. Epub 2018/07/14.
225. Cox AL. Global control of hepatitis C virus. *Science.* 2015;349(6250):790-1. Epub 2015/08/22.

226. Cox A. HCV Vaccine Development: Where Do We Stand? 5th International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users; 7 September 2016; Norway 2016.
227. Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, Houghton M, Lemon SM, Lindenbach BD, et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Res.* 2018;248:53-62. Epub 2018/02/27.
228. Frey SE, Houghton M, Coates S, Abrignani S, Chien D, Rosa D, et al. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. *Vaccine.* 2010;28(38):6367-73. Epub 2010/07/14.
229. Swadling L, Capone S, Antrobus RD, Brown A, Richardson R, Newell EW, et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci Transl Med.* 2014;6(261):261ra153. Epub 2014/11/08.
230. Law JL, Chen C, Wong J, Hockman D, Santer DM, Frey SE, et al. A hepatitis C virus (HCV) vaccine comprising envelope glycoproteins gpE1/gpE2 derived from a single isolate elicits broad cross-genotype neutralizing antibodies in humans. *PLoS One.* 2013;8(3):e59776. Epub 2013/03/26.
231. Grebely J, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Elimination of hepatitis C virus infection among people who inject drugs through treatment as prevention: Feasibility and future requirements. *Clin Infect Dis.* 2013;57(7):1014-20. Epub 2013/06/04.
232. Young S, Wood E, Milloy MJ, DeBeck K, Dobrer S, Nosova E, et al. Hepatitis C cascade of care among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Subst Abus.* 2018;39(4):461-8. Epub 2018/06/28.
233. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. Epub 2013/10/22.
234. Hjorthoj CR, Hjorthoj AR, Nordentoft M. Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances--systematic review and meta-analysis. *Addict Behav.* 2012;37(3):225-33. Epub 2011/12/07.
235. Robinson SM, Sobell LC, Sobell MB, Leo GI. Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use. *Psychol Addict Behav.* 2014;28(1):154-62. Epub 2013/01/02.

236. Nagin D. Group-based modeling of development: Harvard University Press; 2005.
237. Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. *Psychol Methods*. 1999;4(2):139.
238. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2010;6(1):109-38.
239. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. *Sociological methods & research*. 2001;29(3):374-93.
240. Jones BL, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Sociological Methods & Research*. 2007;35(4):542-71.
241. Fortier E, Artenie AA, Zang G, Jutras-Aswad D, Roy E, Grebely J, et al. Short and sporadic injecting cessation episodes as predictors of incident hepatitis C virus infection: Findings from a cohort study of people who inject drugs in Montréal, Canada. *Addiction*. 2019. Epub 2019/04/09.
242. Griffiths P, Gossop M, Powis B, Strang J. Transitions in patterns of heroin administration: A study of heroin chasers and heroin injectors. *Addiction*. 1994;89(3):301-9.
243. Gossop M, Stewart D, Marsden J, Kidd T, Strang J. Changes in route of drug administration among continuing heroin users: outcomes 1 year after intake to treatment. *Addict Behav*. 2004;29(6):1085-94. Epub 2004/07/09.
244. Kuo M, Janjua NZ, Burchell AN, Buxton JA, Kraiden M, Gilbert M. Decreasing Hepatitis C Incidence Among a Population With Repeated Tests: British Columbia, Canada, 1993-2011. *Am J Public Health*. 2015;105(8):1604-10. Epub 2015/06/13.
245. Koester S, Glanz J, Baron A. Drug sharing among heroin networks: implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behav*. 2005;9(1):27-39. Epub 2005/04/07.
246. Des Jarlais DC, Hagan H, Arasteh K, McKnight C, Semaan S, Perlman DC. Can intranasal drug use reduce HCV infection among injecting drug users? *Drug Alcohol Depend*. 2011;119(3):201-6. Epub 2011/07/29.
247. Bridge J. Route transition interventions: Potential public health gains from reducing or preventing injecting. *Int J Drug Policy*. 2010;21(2):125-8. Epub 2010/02/20.

248. Dolan K, Clement N, Rouen D, Rees V, Shearer J, Wodak A. Can drug injectors be encouraged to adopt non-injecting routes of administration (NIROA) for drugs? *Drug Alcohol Rev.* 2004;23(3):281-6. Epub 2004/09/17.
249. Leonard L, DeRubeis E, Pelude L, Medd E, Birkett N, Seto J. "I inject less as I have easier access to pipes": Injecting, and sharing of crack-smoking materials, decline as safer crack-smoking resources are distributed. *Int J Drug Policy.* 2008;19(3):255-64. Epub 2008/05/27.
250. Pizzey R, Hunt N. Distributing foil from needle and syringe programmes (NSPs) to promote transitions from heroin injecting to chasing: An evaluation. *Harm Reduct J.* 2008;5:24. Epub 2008/07/23.
251. 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.* 2008;16(2):147-54. Epub 2008/02/23.
252. Ostertag S, Wright BRE, Broadhead RS, Altice FL. Trust and other Characteristics Associated with Health Care Utilization by Injection Drug Users. *Journal of Drug Issues.* 2006;36(4):953-74.
253. French MT, McGeary KA, Chitwood DD, McCoy CB. Chronic illicit drug use, health services utilization and the cost of medical care. *Soc Sci Med.* 2000;50(12):1703-13. Epub 2000/05/08.
254. Lawson PJ, Flocke SA. Teachable moments for health behavior change: A concept analysis. *Patient Educ Couns.* 2009;76(1):25-30. Epub 2008/12/27.
255. Lash SJ, Burden JL, Parker JD, Stephens RS, Budney AJ, Horner RD, et al. Contracting, prompting and reinforcing substance use disorder continuing care. *J Subst Abuse Treat.* 2013;44(4):449-56. Epub 2012/11/06.
256. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS, Jr., Clabough D. Efficacy of psychotherapeutic counselling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *Drug Alcohol Depend.* 1983;12(2):197-200. Epub 1983/10/01.
257. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Findings at 6 months post-release. *Addiction.* 2008;103(8):1333-42. Epub 2008/10/16.

258. McLellan AT, Weinstein RL, Shen Q, Kendig C, Levine M. Improving continuity of care in a public addiction treatment system with clinical case management. *Am J Addict.* 2005;14(5):426-40. Epub 2005/11/01.
259. O'Farrell TJ, Murphy M, Alter J, Fals-Stewart W. Brief family treatment intervention to promote aftercare among male substance abusing patients in inpatient detoxification: A quasi-experimental pilot study. *Addict Behav.* 2007;32(8):1681-91. Epub 2007/01/16.
260. Campbell BK, Fuller BE, Lee ES, Tillotson C, Woelfel T, Jenkins L, et al. Facilitating outpatient treatment entry following detoxification for injection drug use: A multisite test of three interventions. *Psychol Addict Behav.* 2009;23(2):260-70. Epub 2009/07/10.
261. Abshire M, Dinglas VD, Cajita MI, Eakin MN, Needham DM, Himmelfarb CD. Participant retention practices in longitudinal clinical research studies with high retention rates. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):30. Epub 2017/02/22.
262. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-based medicine e-book: How to practice and teach EBM: Elsevier Health Sciences; 2018.
263. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51(3):253-63; discussion 67-8. Epub 1998/10/27.
264. Fortier E, Høj SB, Sylvestre MP, Artenie AA, Minoyan N, Jutras-Aswad D, et al. Injecting frequency trajectories and hepatitis C virus acquisition: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada. *Int J Drug Policy.* 2021:103439. Epub 2021/09/15.
265. Fortier E, Sylvestre MP, Artenie AA, Minoyan N, Jutras-Aswad D, Roy É, et al. Associations between housing stability and injecting frequency fluctuations: Findings from a cohort of people who inject drugs in Montréal, Canada. *Drug Alcohol Depend.* 2020;206:107744. Epub 2019/12/01.
266. Artenie AA, Zang G, Daniel M, Fortier E, Jutras-Aswad D, Puzhko S, et al. Short-term injection drug use changes following hepatitis C virus (HCV) assessment and treatment among persons who inject drugs with acute HCV infection. *Int J Drug Policy.* 2017;47:239-43. Epub 2017/06/08.
267. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Hopkins S, Duchin J, Alexander ER. Reduced injection frequency and increased entry and retention in drug treatment associated with

- needle-exchange participation in Seattle drug injectors. *J Subst Abuse Treat.* 2000;19(3):247-52. Epub 2000/10/12.
268. Voon P, Ti L, Dong H, Milloy MJ, Wood E, Kerr T, et al. Risky and rushed public crack cocaine smoking: The potential for supervised inhalation facilities. *BMC Public Health.* 2016;16:476. Epub 2016/06/09.
269. Geddes L, Iversen J, Wand H, Esmaceli A, Tsui J, Hellard M, et al. Sex discrepancies in the protective effect of opioid agonist therapy on incident hepatitis C infection. *Clin Infect Dis.* 2019. Epub 2019/03/01.
270. Evans JL, Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Stein ES, Davidson PJ, et al. Gender differences in sexual and injection risk behavior among active young injection drug users in San Francisco (The UFO Study). *J Urban Health.* 2003;80(1):137-46. Epub 2003/03/04.
271. Azim T, Bontell I, Strathdee SA. Women, drugs and HIV. *Int J Drug Policy.* 2015;26 Suppl 1:S16-21. Epub 2014/10/04.
272. Page K, Tsui J, Maher L, Choopanya K, Vanichseni S, Mock PA, et al. Biomedical HIV Prevention Including Pre-exposure Prophylaxis and Opiate Agonist Therapy for Women Who Inject Drugs: State of Research and Future Directions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69 Suppl 2:S169-75. Epub 2015/05/16.
273. Subramanian SV, Belli P, Kawachi I. The macroeconomic determinants of health. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:287-302. Epub 2002/03/23.
274. Alavi M, Spelman T, Matthews GV, Haber PS, Day C, Van Beek I, et al. Injecting risk behaviours following treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: The Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Int J Drug Policy.* 2015;26(10):976-83. Epub 2015/06/28.
275. Myles A, Mugford GJ, Zhao J, Krahn M, Wang PP. Physicians' attitudes and practice toward treating injection drug users with hepatitis C: Results from a national specialist survey in Canada. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(3):135-9. Epub 2011/04/19.
276. Asher AK, Portillo CJ, Cooper BA, Dawson-Rose C, Vlahov D, Page KA. Clinicians' Views of Hepatitis C Virus Treatment Candidacy With Direct-Acting Antiviral Regimens for People Who Inject Drugs. *Subst Use Misuse.* 2016;51(9):1218-23. Epub 2016/05/25.

277. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(1):19-34. Epub 2015/01/15.
278. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(4):212-20. Epub 1995/07/01.
279. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health.* 1996;86(5):655-61. Epub 1996/05/01.
280. Amon JJ, Garfein RS, Ahdieh-Grant L, Armstrong GL, Ouellet LJ, Latka MH, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994-2004. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1852-8. Epub 2008/05/09.
281. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: The influence of time and place. *Am J Epidemiol.* 2008;168(10):1099-109. Epub 2008/10/14.
282. Aspinall EJ, Weir A, Sacks-Davis R, Spelman T, Grebely J, Higgs P, et al. Does informing people who inject drugs of their hepatitis C status influence their injecting behaviour? Analysis of the Networks II study. *Int J Drug Policy.* 2014;25(1):179-82. Epub 2013/12/10.
283. Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, Jutras-Aswad D, Daniel M, Roy E. Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: A longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):755-61. Epub 2013/12/24.
284. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): An open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(3):153-61. Epub 2018/01/10.

285. Vlahov D, Robertson AM, Strathdee SA. Prevention of HIV infection among injection drug users in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 3(Suppl 3):S114-21. Epub 2010/04/20.
286. Leclerc P, Roy E, Morissette C, Alary M, Parent R, Blouin K. Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogue par injection — Épidémiologie du VIH de 1995 à 2016 — Épidémiologie du VHC de 2003 à 2016: Institut national de santé publique du Québec; 2018.
287. Van de Schoot R, Sijbrandij M, Winter SD, Depaoli S, Vermunt JK. The GRoLTS-checklist: Guidelines for reporting on latent trajectory studies. *Struct Equ Modeling*. 2017;24(3):451-67.
288. De P, Cox J, Boivin JF, Platt RW, Jolly AM. Rethinking approaches to risk reduction for injection drug users: Differences in drug type affect risk for HIV and hepatitis C virus infection through drug-injecting networks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(3):355-61. Epub 2007/08/28.
289. Roth AM, Armenta RA, Wagner KD, Roesch SC, Bluthenthal RN, Cuevas-Mota J, et al. Patterns of drug use, risky behavior, and health status among persons who inject drugs living in San Diego, California: A latent class analysis. *Subst Use Misuse*. 2015;50(2):205-14. Epub 2014/10/15.
290. Roy E, Haley N, Leclerc P, Sochanski B, Boudreau JF, Boivin JF. Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *JAMA*. 2004;292(5):569-74. Epub 2004/08/05.
291. Harris JL, Lorvick J, Wenger L, Wilkins T, Iguchi MY, Bourgois P, et al. Low-frequency heroin injection among out-of-treatment, street-recruited injection drug users. *J Urban Health*. 2013;90(2):299-306. Epub 2012/06/13.
292. Somers JM, Moniruzzaman A, Palepu A. Changes in daily substance use among people experiencing homelessness and mental illness: 24-month outcomes following randomization to Housing First or usual care. *Addiction*. 2015;110(10):1605-14. Epub 2015/06/09.
293. Davidson C, Neighbors C, Hall G, Hogue A, Cho R, Kutner B, et al. Association of housing first implementation and key outcomes among homeless persons with problematic substance use. *Psychiatr Serv*. 2014;65(11):1318-24. Epub 2014/07/16.

294. Tsai J, Mares AS, Rosenheck RA. Does housing chronically homeless adults lead to social integration? *Psychiatr Serv.* 2012;63(5):427-34. Epub 2012/05/03.
295. Whitley R, Harris M, Drake RE. Safety and security in small-scale recovery housing for people with severe mental illness: An inner-city case study. *Psychiatr Serv.* 2008;59(2):165-9. Epub 2008/02/05.
296. Henwood BF, Stefancic A, Petering R, Schreiber S, Abrams C, Padgett DK. Social Relationships of Dually Diagnosed Homeless Adults Following Enrollment in Housing First or Traditional Treatment Services. *J Soc Social Work Res.* 2015;6(3):385-406. Epub 2015/12/05.
297. Henwood BF, Stanhope V, Brawer R, Weinstein LC, Lawson J, Stworts E, et al. Addressing chronic disease within supportive housing programs. *Prog Community Health Partnersh.* 2013;7(1):67-75. Epub 2013/04/02.
298. Artenie AA, Roy E, Zang G, Jutras-Aswad D, Bamvita JM, Puzhko S, et al. Hepatitis C Virus seroconversion among persons who inject drugs in relation to primary care physician visiting: The potential role of primary healthcare in a combined approach to Hepatitis C prevention. *Int J Drug Policy.* 2015;26(10):970-5. Epub 2015/05/26.
299. Grenier A, Barken R, Sussman T, Rothwell D, Bourgeois-Guerin V, Lavoie JP. A Literature Review of Homelessness and Aging: Suggestions for a Policy and Practice-Relevant Research Agenda. *Can J Aging.* 2016;35(1):28-41. Epub 2016/01/20.
300. Culhane DP, Metraux S, Byrne T, Stino M, Bainbridge J. The age structure of contemporary homelessness: Evidence and implications for public policy. *Analyses of social issues and public policy.* 2013;13(1):228-44.
301. Roy E, Robert M, Fournier L, Laverdière E, Berbiche D, Boivin JF. Predictors of residential stability among homeless young adults: A cohort study. *BMC Public Health.* 2016;16:131. Epub 2016/02/11.
302. Novac S, Serge L, Eberle M, Brown J. *On Her Own: Young Women and Homelessness in Canada: Canadian Housing and Renewal Association; 2002.*
303. Hutson S. *Youth homelessness: The construction of a social issue: Macmillan International Higher Education; 1994.*
304. Wrate R, Blair C. Homeless adolescents. *Homeless children: Problems and needs.* 1999:83-96.

305. Wardhaugh J. Sub city: Young people, homelessness and crime. London: Routledge; 2000.
306. Pfeffer R. Surviving the streets: Girls living on their own: Garland; 1997.
307. Damian AJ, Mendelson T, Agus D. Predictors of buprenorphine treatment success of opioid dependence in two Baltimore City grassroots recovery programs. *Addict Behav.* 2017;73:129-32. Epub 2017/05/16.
308. Klimas J, Nosova E, Socias E, Nolan S, Brar R, Hayashi K, et al. Factors associated with discontinuation of methadone maintenance therapy (MMT) among persons who use alcohol in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend.* 2018;186:182-6. Epub 2018/04/01.
309. Lo A, Kerr T, Hayashi K, Milloy MJ, Nosova E, Liu Y, et al. Factors associated with methadone maintenance therapy discontinuation among people who inject drugs. *J Subst Abuse Treat.* 2018;94:41-6. Epub 2018/09/24.
310. Minozzi S, Saulle R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:Cd011866. Epub 2016/09/30.
311. Tassiopoulos K, Bernstein J, Bernstein E. Age and sharing of needle injection equipment in a cohort of Massachusetts injection drug users: An observational study. *Addict Sci Clin Pract.* 2013;8:20. Epub 2013/12/18.
312. Morris MD, Evans J, Montgomery M, Yu M, Briceno A, Page K, et al. Intimate injection partnerships are at elevated risk of high-risk injecting: A multi-level longitudinal study of HCV-serodiscordant injection partnerships in San Francisco, CA. *PLoS One.* 2014;9(10):e109282. Epub 2014/10/07.
313. Shaw SY, Shah L, Jolly AM, Wylie JL. Determinants of injection drug user (IDU) syringe sharing: The relationship between availability of syringes and risk network member characteristics in Winnipeg, Canada. *Addiction.* 2007;102(10):1626-35. Epub 2007/09/15.
314. Bertrand K, Roy E, Boivin JF, Morissette C. Le projet EMPIR : étude des effets d'une intervention motivationnelle brève sur les pratiques d'injection à risque chez les utilisateurs de drogues injectables. 41e colloque de l'Association des intervenants en

- toxicomanie du Québec - « Dépendance : multiples enjeux, nouveaux défis »; Trois-Rivières (Canada), 2013.
315. Stoové MA, Gifford SM, Dore GJ. The impact of injecting drug use status on hepatitis C-related referral and treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77(1):81-6. Epub 2004/12/21.
 316. Neale J. Homelessness amongst drug users: A double jeopardy explored. *Int J Drug Policy.* 2001;12(4):353-69.
 317. Galea S, Vlahov D. Social determinants and the health of drug users: Socioeconomic status, homelessness, and incarceration. *Public Health Rep.* 2002;117(Suppl 1):S135-45. Epub 2002/11/19.
 318. Dickson-Gómez J, Convey M, Hilario H, Weeks M, Corbett A. Hustling and housing: drug users' strategies to obtain shelter and income in Hartford, Connecticut. *Human Organization.* 2009;68(3):269-79.
 319. Dickson-Gomez J, McAuliffe T, Convey M, Weeks M, Owczarzak J. Access to housing subsidies, housing status, drug use and HIV risk among low-income U.S. urban residents. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011;6:31. Epub 2011/11/25.
 320. Dickson-Gomez J, McAuliffe T, Quinn K. The Effects of Housing Status, Stability and the Social Contexts of Housing on Drug and Sexual Risk Behaviors. *AIDS Behav.* 2017;21(7):2079-92. Epub 2017/03/01.
 321. Profil du recensement de 2016: Statistique Canada (Gouvernement du Canada); 2020. URL: <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/index.cfm>.
 322. Sexe à la naissance et genre : rapport technique sur les modifications apportées au Recensement de 2021: Statistique Canada (Gouvernement du Canada); 2020. URL: <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2021/ref/98-20-0002/982000022020002-fra.cfm>.
 323. Robinson KA, Dinglas VD, Sukrithan V, Yalamanchilli R, Mendez-Tellez PA, Dennison-Himmelfarb C, et al. Updated systematic review identifies substantial number of retention strategies: Using more strategies retains more study participants. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(12):1481-7. Epub 2015/07/19.

324. Weir BW, Bard RS, O'Brien K, Casciato CJ, Stark MJ. Uncovering patterns of HIV risk through multiple housing measures. *AIDS Behav.* 2007;11(6 Suppl):31-44. Epub 2007/09/11.
325. Stovitz SD, Banack HR, Kaufman JS. 'Depletion of the susceptibles' taught through a story, a table and basic arithmetic. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(5):199. Epub 2018/07/10.
326. Grad R, Thombs B, Tonelli M, Bacchus M, Birtwhistle R, Klarenbach S, et al. Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ.* 2017;189(16):E594-E604.
327. Human immunodeficiency virus: HIV screening and testing guide. Canada: Centre for Communicable Diseases and Infection Control (Public Health Agency of Canada), 2013.
328. Treloar C, Rance J, Yates K, Mao L. Trust and people who inject drugs: The perspectives of clients and staff of Needle Syringe Programs. *Int J Drug Policy.* 2016;27:138-45. Epub 2015/09/24.
329. Miller NS, Sheppard LM, Colenda CC, Magen J. Why physicians are unprepared to treat patients who have alcohol-and drug-related disorders. *Academic Medicine.* 2001;76(5):410-8.
330. Muzyk A, Smothers ZPW, Akrobetu D, Ruiz Veve J, MacEachern M, Tetrault JM, et al. Substance Use Disorder Education in Medical Schools: A Scoping Review. *Acad Med.* 2019;94(11):1825-34. Epub 2019/10/31.
331. Muzyk A, Smothers ZPW, Andolsek KM, Bradner M, Bratberg JP, Clark SA, et al. Interprofessional Substance Use Disorder Education in Health Professions Education Programs: A Scoping Review. *Acad Med.* 2020;95(3):470-80. Epub 2019/10/28.
332. Jouet E, Flora L, Las Vergnas O. Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels des patients. *Pratiques de formation — Analyses.* 2010;2010(58-59).
333. Deschênes B, Jean-Baptiste A, Matthieu E, Mercier AM, Roberge C, St-Onge M. Guide d'implantation du partenariat de soins et de services. Réseau universitaire intégré de santé (Université de Montréal), 2014.
334. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA.* 2000;284(13):1689-95. Epub 2000/10/04.

335. Heilig M, MacKillop J, Martinez D, Rehm J, Leggio L, Vanderschuren L. Addiction as a brain disease revised: Why it still matters, and the need for consilience. *Neuropsychopharmacology*. 2021. Epub 2021/02/24.
336. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*. 1992;47(9):1102-14. Epub 1992/09/01.
337. Potter M, Côté G, Goyer ME, Labelle C, Lavallée MA, Pelletier MC. Document de travail : Coursus en Médecine des toxicomanies. Université de Montréal, 2018.
338. Broyles LM, Binswanger IA, Jenkins JA, Finnell DS, Faseru B, Cavaiola A, et al. Confronting inadvertent stigma and pejorative language in addiction scholarship: A recognition and response. *Subst Abus*. 2014;35(3):217-21. Epub 2014/06/10.
339. Se servir des mots pour surmonter la stigmatisation : un guide d'introduction. Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2019.
340. Lash SJ, Stephens RS, Burden JL, Grambow SC, DeMarce JM, Jones ME, et al. Contracting, prompting, and reinforcing substance use disorder continuing care: A randomized clinical trial. *Psychol Addict Behav*. 2007;21(3):387-97. Epub 2007/09/19.
341. Chutuape MA, Jasinski DR, Fingerhood MI, Stitzer ML. One-, three-, and six-month outcomes after brief inpatient opioid detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2001;27(1):19-44. Epub 2001/05/25.
342. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 12 months postrelease. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(3):277-85. Epub 2009/04/03.
343. Esler JL, Bock BC. Psychological treatments for noncardiac chest pain: Recommendations for a new approach. *J Psychosom Res*. 2004;56(3):263-9. Epub 2004/03/30.
344. Glasgow RE, Stevens VJ, Vogt TM, Mullooly JP, Lichtenstein E. Changes in smoking associated with hospitalization: Quit rates, predictive variables, and intervention implications. *Am J Health Promot*. 1991;6(1):24-9. Epub 1991/08/07.
345. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ Res*. 2003;18(2):156-70. Epub 2003/05/06.

346. Lash SJ, Petersen GE, O'Connor EA, Lehmann LP. Social reinforcement of substance abuse aftercare group therapy attendance. *J Subst Abuse Treat.* 2001;20(1):3-8. Epub 2001/03/10.
347. Lash SJ, Burden JL, Monteleone BR, Lehmann LP. Social reinforcement of substance abuse treatment aftercare participation: Impact on outcome. *Addict Behav.* 2004;29(2):337-42. Epub 2004/01/21.
348. Lash SJ, Blosser SL. Increasing adherence to substance abuse aftercare group therapy. *J Subst Abuse Treat.* 1999;16(1):55-60. Epub 1999/01/15.
349. Lash SJ. Increasing participation in substance abuse aftercare treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1998;24(1):31-6. Epub 1998/03/26.
350. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady KE. A Study of Methadone Maintenance for Male Prisoners: 3-Month Postrelease Outcomes. *Crim Justice Behav.* 2008;35(1):34-47. Epub 2008/07/10.
351. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady K, Fitzgerald TT, Wilson M. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 1-month post-release. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(2-3):220-7. Epub 2007/07/14.
352. Werb D, Kerr T, Li K, Montaner J, Wood E. Risks surrounding drug trade involvement among street-involved youth. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(6):810-20. Epub 2008/11/19.
353. Small W, Maher L, Lawlor J, Wood E, Shannon K, Kerr T. Injection drug users' involvement in drug dealing in the Downtown Eastside of Vancouver: Social organization and systemic violence. *Int J Drug Policy.* 2013;24(5):479-87. Epub 2013/05/15.
354. Deering KN, Shoveller J, Tyndall MW, Montaner JS, Shannon K. The street cost of drugs and drug use patterns: Relationships with sex work income in an urban Canadian setting. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2-3):430-6. Epub 2011/06/28.
355. DeBeck K, Shannon K, Wood E, Li K, Montaner J, Kerr T. Income generating activities of people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(1):50-6. Epub 2007/06/15.
356. Debeck K, Wood E, Qi J, Fu E, McArthur D, Montaner J, et al. Interest in low-threshold employment among people who inject illicit drugs: Implications for street disorder. *Int J Drug Policy.* 2011;22(5):376-84. Epub 2011/06/21.

357. Watson DP, Shuman V, Kowalsky J, Golembiewski E, Brown M. Housing First and harm reduction: A rapid review and document analysis of the US and Canadian open-access literature. *Harm Reduct J*. 2017;14(1):30. Epub 2017/05/26.
358. Watson DP, Orwat J, Wagner DE, Shuman V, Tolliver R. The Housing First Model (HFM) fidelity index: Designing and testing a tool for measuring integrity of housing programs that serve active substance users. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2013;8:16. Epub 2013/05/07.
359. Tsemberis S. From streets to homes: An innovative approach to supported housing for homeless adults with psychiatric disabilities. *Journal of Community Psychology*. 1999;27(2):225-41.
360. Tsemberis S, Gulcur L, Nakae M. Housing First, consumer choice, and harm reduction for homeless individuals with a dual diagnosis. *Am J Public Health*. 2004;94(4):651-6. Epub 2004/04/01.
361. Gulcur L, Stefancic A, Shinn M, Tsemberis S, Fischer SN. Housing, hospitalization, and cost outcomes for homeless individuals with psychiatric disabilities participating in continuum of care and housing first programmes. *Journal of Community & Applied Social Psychology*. 2003;13(2):171-86.
362. Larimer ME, Malone DK, Garner MD, Atkins DC, Burlingham B, Lonczak HS, et al. Health care and public service use and costs before and after provision of housing for chronically homeless persons with severe alcohol problems. *JAMA*. 2009;301(13):1349-57. Epub 2009/04/02.
363. Stergiopoulos V, Gozdzik A, O'Campo P, Holtby AR, Jeyaratnam J, Tsemberis S. Housing First: Exploring participants' early support needs. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:167. Epub 2014/04/15.
364. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: A systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1208-e20. Epub 2017/10/23.
365. Harm Reduction — Supervised Consumption Services: Drug Policy Alliance; 2021. URL: <https://drugpolicy.org/issues/supervised-consumption-services>.

366. Sites de consommation supervisée : Statut des demandes: Santé Canada (Gouvernement du Canada); 2021. URL: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/sites-consommation-supervisee/statut-demandes.html>.
367. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users (2012 Revision). HIV/AIDS Programme (WHO, UNODC and UNAIDS), 2012.
368. Eibl JK, Morin K, Leinonen E, Marsh DC. The State of Opioid Agonist Therapy in Canada 20 Years after Federal Oversight. *Can J Psychiatry*. 2017;62(7):444-50. Epub 2017/05/20.
369. La dépendance aux opioïdes — Portrait des traitements de substitution au Québec. Programme Cran, 2011.
370. Mamakwa S, Kahan M, Kanate D, Kirlew M, Folk D, Cirone S, et al. Evaluation of 6 remote First Nations community-based buprenorphine programs in northwestern Ontario: Retrospective study. *Can Fam Physician*. 2017;63(2):137-45. Epub 2017/02/18.
371. The Global State of Harm Reduction. Harm Reduction International, 2016.
372. Cloutier R, Duquette C, Lacombe É, Noël L, Tessier M. Portrait du matériel d'injection et d'inhalation de drogues remis par les directions de santé publique aux centres d'accès du Québec : 2016-2017 à 2018-2019. Ministère de la Santé et des Services sociaux (Gouvernement du Québec), 2020.
373. Southwell M, Shelly S, MacDonald V, Verster A, Maher L. Transforming lives and empowering communities: evidence, harm reduction and a holistic approach to people who use drugs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(5):409-14. Epub 2019/06/21.
374. Foley V, Petit GI, Giraud MJ, Boisvert K, Rietmann MH, Brousselle A. Hepatitis C in Intravenous Drug Users: Study of Obstacles and Facilitators to Access to Health Care and Services. *Santé Publique*. 2016;28(3):363-74. Epub 2016/08/18.
375. Hayashi K, Wood E, Wiebe L, Qi J, Kerr T. An external evaluation of a peer-run outreach-based syringe exchange in Vancouver, Canada. *Int J Drug Policy*. 2010;21(5):418-21. Epub 2010/04/03.
376. Van der Meulen E, Claivaz-Loranger S, Clark S, Ollner A, Watson T. On Point: Recommendations for prison-based needle and syringe programs in Canada. 2016.

377. Brothers TD, Fraser J, Webster D. Les soins hospitaliers aux personnes qui consomment des drogues injectables. *CMAJ*. 2021;193(22):E829-e30. Epub 2021/06/02. Les soins hospitaliers aux personnes qui consomment des drogues injectables.
378. Roy É, Arruda N, Morvannou A. L'utilisation de méthodes mixtes en recherche dans le domaine des addictions. Université de Sherbrooke, 2018.
379. Lopez AM, Bourgois P, Wenger LD, Lorvick J, Martinez AN, Kral AH. Interdisciplinary mixed methods research with structurally vulnerable populations: Case studies of injection drug users in San Francisco. *Int J Drug Policy*. 2013;24(2):101-9. Epub 2013/01/15.
380. Wagner KD, Davidson PJ, Pollini RA, Strathdee SA, Washburn R, Palinkas LA. Reconciling incongruous qualitative and quantitative findings in mixed methods research: Exemplars from research with drug using populations. *Int J Drug Policy*. 2012;23(1):54-61. Epub 2011/06/18.
381. Plano Clark VL, Schumacher K, West C, Edrington J, Dunn LB, Harzstark A, et al. Practices for embedding an interpretive qualitative approach within a randomized clinical trial. *J Mix Methods Res*. 2013;7(3):219-42.
382. Greene JC, Caracelli VJ, Graham WF. Toward a conceptual framework for mixed-method evaluation designs. *Educ Eval Policy An*. 1989;11(3):255-74.
383. Guide du candidat : Tenir compte de l'équité, de la diversité et de l'inclusion. Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (Gouvernement du Canada).
384. Politique en matière d'analyse comparative fondée sur le sexe et le genre: Rapports de gestion, Santé Canada (Gouv. du Canada); 2018. URL: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/transparence/rapports-gestion/portefeuille-sante-politique-matiere-d-analyse-comparative-fondée-sur-sexe-genre.html>.
385. Intégrer le sexe et le genre pour améliorer la recherche — Plan stratégique 2018-2023: Instituts de recherche en santé du Canada (Gouvernement du Canada); 2018. URL: <https://cihr-irsc.gc.ca/f/51310.html>.
386. Lignes directrices des IRSC pour la recherche en santé chez les peuples autochtones (2007-2010): Instituts de recherche en santé du Canada (Gouvernement du Canada); 2013. URL: <https://cihr-irsc.gc.ca/f/29134.html>.

387. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):56-64. Epub 2013/11/06.
388. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: Does sex play a role? *J Infect Dis.* 2014;209 Suppl 3:S81-5. Epub 2014/06/27.
389. Le sexe et le genre dans la collecte de données primaires chez l'humain: Institut de la santé des femmes et des hommes (Instituts de la recherche en santé du Canada); 2021. URL: <https://www.cihr-irsc-igh-isfh.ca/?lang=fr>.