

Risque de décès pendant et après TSO en Médecine Générale : étude prospective observationnelle à partir de la Base de Données de Recherche en Médecine Générale du Royaume Uni (UK).

**Risk of death during and after opiate substitution treatment
in primary care: prospective observational study in UK
General Practice Research Database**

Rosie Cornish, statistician,¹ John Macleod, professor in clinical epidemiology and primary care,¹ John Strang, professor in the psychiatry of the addictions,² Peter Vickerman, senior lecturer in mathematical modelling,^{1,3} Matt Hickman, professor in public health and epidemiology¹

¹ School of Social and Community
Medicine, University of Bristol,
Bristol BS8 2PS, UK
² National Addiction Centre,
Institute of Psychiatry, King's
College London, London, UK
³ London School of Hygiene and
Tropical Medicine, London

Correspondence to: M Hickman
matthew.hickman@bristol.ac.uk

Cite this as: BMJ 2010;341:c5475
doi:10.1136/bmj.c5475

<http://www.bmj.com/content/341/bmj.c5475.full>

Traduction Pascal Millet ALTAU Le Relais (pmillet2@gmail.com)

Résumé

(non traduit)

Introduction

Les usagers d'opiacés ont un risque élevé de décès et contribuent notablement à la mortalité des (jeunes) adultes. Les revues de littérature montrent un risque annuel de décès d'environ 1% soit plus de 10 fois celui de la population générale, qui contribue pour plus de 10% à la mortalité des (jeunes) adultes. Au Royaume Uni et dans de nombreux autres pays, la plupart des décès des usagers d'opiacés et due aux overdoses et les opiacés sont la cause la plus fréquente de décès par empoisonnement par substance contrôlée dans la population générale. Les estimations de prévalence de consommation d'opiacés au Royaume Uni suggèrent une augmentation de 30 fois entre 1970 et 2000 mais les estimations plus récentes sont stables autour de 250 000 usagers (approximativement 0,8% des adultes de 15 à 64 ans).

Il existe de bonnes raisons de penser que les Traitements de Substitution des Opiacés (TSO), essentiellement Methadone et Buprenorphine, sont efficaces sur une gamme d'objectifs, tels que la réduction de la mortalité globale, l'amélioration de la santé physique et mentale, la diminution des consommations illicites, de l'activité criminelle et du risque d'infection HIV. Dans le Royaume Uni, les TSO sont délivrés essentiellement dans le cadre de la Médecine générale, souvent en collaboration avec des institutions spécialisées. Dans la dernière décennie, les prescriptions de TSO ont plus que doublées alors que le nombre de décès par Méthadone et les saisies policières de Methadone ont diminué, coïncidant en partie avec l'introduction et le déploiement de TSO mieux supervisés. Toutefois, le nombre global de décès par overdose par opiacés n'a pas diminué et les objectifs de réduction du taux d'overdose en Angleterre et au Pays de Galles n'ont pas été obtenus, malgré une stabilisation du nombre de consommateurs et des investissements considérables dans les prises en charge.

Le risque de décès pendant et après TSO ne paraît pas uniforme. Les Guides Thérapeutiques, et des études récentes le confirment, suggèrent que les premiers 28 jours de traitement peut être associé à un risque accru de décès. De plus, deux grandes études de cohorte en Italie et Australie, suggèrent une augmentation de mortalité dans la période suivant immédiatement l'arrêt du traitement (TSO). Notre étude s'est donc attachée à montrer l'effet des TSO sur la mortalité (toutes causes confondues) en contexte de Médecine Générale dans le Royaume Uni, à rechercher une augmentation de la mortalité à l'initiation et à la fin du traitement et à prédire l'impact probable des TSO sur la mortalité liée à la toxicomanie pour différentes durées de traitement.

Méthodes

Les Données de cette étude proviennent de la Base de Données de Recherche en Médecine générale (www.gprd.com), une grosse base de données anonymisée venant de plus de 460 cabinets de Médecine Générale du Royaume Uni. Elle collecte les données de 3,5 millions de patients, soit 5,5% de la population. La cohorte étudiée comporte les patients ayant reçu au moins une prescription de Methadone ou Buprenorphine entre le 1er janvier 1990 et les 31 décembre 2005 et ayant un diagnostic de toxicomanie. Nous avons exclu les patients de plus de 60 ans à la primoprescription, ceux qui avaient une prescription par voie injectable et ceux qui avaient une prescription d'opiacés spécifiquement contre un état douloureux. Les enregistrements de prescription comprenaient le numéro d'identification du patient, la date de prescription, la nature, quantité et durée de traitement ainsi que la dose quotidienne. Le numéro d'identification a permis de relier ces enregistrements au dossier général pour déterminer l'âge, le sexe et les coprescriptions. Si la quantité prescrite, la durée ou la dose quotidienne n'étaient pas mentionnées elles étaient calculées (si possible) à partir des autres données de la prescription. Nous avons défini les patients comme « traités » jusqu'à la date de leur dernière prescription. Toutefois s'il existait un délai de moins de 28 jours entre la fin d'une prescription et un renouvellement de prescription les patients étaient considérés comme « traités » durant ce délai. Nous avons choisi cette option car, alors que les enregistrements peuvent être incomplets en cas de prescription au long cours, nous pensons qu'il est improbable qu'un patient arrête et redémarre réellement un traitement TSO en

moins de 4 semaines en contexte de médecine générale. De plus, en étudiant les données générales nous avons identifié un certain nombre de patients avec une prescription de dihydrocodeine à des doses de TSO et des antécédents d'utilisation dans la Base. Nous avons donc inclus ces patients comme ayant un TSO, mais nous n'avons pas inclus ceux qui ne présentaient qu'une prescription isolée de dihydrocodeine.

Pour chaque épisode de traitement, nous avons recherché si le patient recevait au moins une dose quotidienne excédant les recommandations de doses de maintien de 60 mg pour la Methadone, 12 mg pour la Buprenorphine et 600 mg pour la dihydrocodeine. Pour les patients sous Methadone ou Buprenorphine nous avons défini le « sevrage planifié » sur la base d'une diminution progressive du traitement avec une dernière prescription de 10 mg ou moins pour la Methadone et 4 mg ou moins pour la buprenorphine. Nous avons calculé un score de comorbidité comme le nombre total de prescriptions pour d'autres traitements que les TSO pendant chaque année de suivi. Cette méthode donne des résultats équivalents aux mesures plus complexes de comorbidité, qui n'étaient pas disponibles dans la base jusqu'à récemment.

Etude statistique

Le critère étudié était la mortalité, toutes causes confondues. Le suivi des patients cessait soit un an après la dernière prescription de TSO, ou à la date du décès ou du transfert dans un autre cabinet de Médecine générale, s'il survenait pendant la prescription de TSO ou dans cette période d'un an après la fin du TSO. Nous avons calculé la mortalité « brute » (raw) comme le nombre de décès sur la population suivie dans chaque sous-groupe. Nous avons utilisé la régression de Poisson pour estimer le ratio de mortalité (entre périodes de traitement et sans traitement) ajusté sur le sexe, l'âge, la période, la comorbidité etc..).

Nous avons calculé la mortalité standardisée indirecte sur la base des taux de mortalité par sexe et tranche d'âge de 5 ans, pour l'Angleterre et le Pays de Galles en 1998.

Nous avons utilisé Stat version 10.0 pour les analyses.

Etudes de sensibilité et secondaires

(non traduit)

Resultats (note du traducteur=résumés)

Cohorte initiale = 6252 patients (16 à ,59 ans)

Après exclusions (diverses, voir « méthodes ») restent 5577 patients. Avec 231 272 prescriptions de M ou B + 35 731 de dihydrocodeine soit 267 003 prescriptions.

Caractéristiques de l'échantillon (voir table 1)

Methadone seule 57%

Bupre seule 8%

Methadone et Buprenorphine (*note du traducteur =pas en meme temps bien sûr*) 9%

Methadone et Dihydrocodeine 19%

Bup et DHC 4%

Les 3 successivement 4%

Age 58% < 30 ans

Sexe Masculin 69%

Au total 13593 traitements (médiane 2 par patients) avec une médiane de durée de 70 jours et une moyenne de 240 jours

Note du traducteur

La médiane est le nombre de jours de traitement pour lequel il y a autant de patients ayant moins

de durée que de patients ayant plus que cette durée. (partage le nombre de patients en deux effectifs égaux).

La moyenne est la moyenne des durées de traitement = quand le traitement est long, par exemple 240 jours il pèse autant que 6 traitements de 40 jours. C'est pourquoi la moyenne est très supérieure à la médiane. Elle indique un grand nombre de traitements courts mais un certain nombre de traitements très longs.

De fait, 36% des patients ont eu un traitement supérieur à 12 mois (durée moyenne de Tt 245 j pour la Metha vs 181 pour la B).

24% des traitements ont au moins une dose quotidienne au delà des doses recommandées (rappel M=60 mg, B=12 mg, DHC=600mg)

Effets des TSO sur la mortalité

Un total de 178 patients sont décédés (3%), dont 62 (35%) sous TSO. La mortalité brute est presque double « hors TSO » que « traité » (1,3 vs 0,7 par 100 patient-années). Et après ajustement (âge, sexe etc..) le taux de mortalité était plus de 2 fois plus élevé (multiplié par 2,3 CI 95% 1,7 à 3,1) Note du traducteur CI 95% indique que la « vraie » valeur a 95% de chance de se situer dans cet intervalle.

Le taux standardisé de mortalité (par rapport à la population d'Angleterre et du Pays de Galles, statistiques de 1998) était de 5,3 (CI 95% 4 à 6,8) sous traitement vs 10,9 « hors TSO » (9 à 13). note du traducteur = cela signifie que la mortalité des usagers d'opiacés sous TSO est égale à 5 fois celle de la population générale de même âge et sexe, mais quand ils ont interrompu le traitement (soit entre deux épisodes de traitement, soit « définitivement » depuis moins d'un an) elle est de 10 fois celle de la population générale, ce qui rejoint la déclaration ouvrant l'introduction. Le taux de mortalité est double chez les hommes (par rapport aux femmes) mais comme c'est aussi le cas dans la population générale, les taux standardisés sont équivalents chez l'homme et la femme.

La table 2 (cf le document initial en anglais) montre les principaux résultats

La mortalité augmente avec l'âge et avec le taux de comorbidité (= autres prescriptions médicamenteuses = moins d'une fois par mois, entre une fois par semaine et une fois par mois, plus d'une fois par semaine). Elle est inférieure dans la période 2005-2006 que 1990-1994. (mais cette relation n'est plus significative après ajustement). Il n'y a pas de différence en fonction du taux de dépassement des doses recommandées.

La mortalité brute sous TSO mais après plus de 4 semaines de traitement était de 0,6 par 100 patients-années, mais elle était multipliée par 3,1 dans les 2 premières semaines de traitement (semaines 1 et 2) et 2,4 dans les semaines 3 et 4 (par rapport à la mortalité sous TSO après 4 semaines de TT).

Elle était aussi notablement élevée dans la période suivant immédiatement l'arrêt du traitement (4,8 /100 pts-années) dans les deux premières semaines d'arrêts et 4,3 dans les deux semaines 3 et 4 après arrêt) pour se stabiliser à 1 /100 pts-années dans le reste du suivi (et pendant un an).

Taux standardisé de mortalité par rapport aux périodes sous TSO (après 4 semaines de Tt) = mortalité multipliée par 8 pendant le premier mois d'arrêt et par 2 pendant le reste du suivi sans TSO (pour un maximum d'un an).

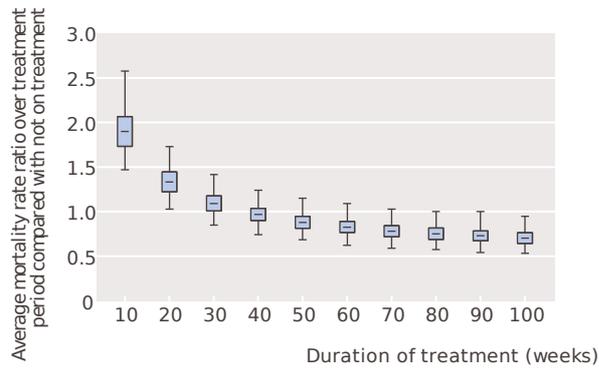
Analyses de sensibilité et secondaires.

Pas de différence de mortalité après le traitement selon le caractère planifié ou non du sevrage. (planifié = détection « informatique » de prescriptions à doses décroissantes avant l'arrêt).

Pas de différence entre Buprenorphine et Methadone.

La figure 2 montre le rapport de mortalité sous et hors TSO, selon la durée du traitement note du traducteur = risque relatif de 2 dans les 10 premières semaines de traitement mais devenant inférieur à 1 (= la mortalité sous TSO est inférieure à la mortalité hors TSO) après 30 semaines de

traitement et diminuant progressivement jusqu'à 2 ans de traitement (environ 60% de la mortalité hors TSO).



La figure 3 montre la probabilité d'une réduction de la mortalité par le TSO en fonction de la durée de traitement. Cette probabilité est presque nulle pour les TSO de 10 à 20 semaines, augmente à 65% pour les TSO de 40 semaines et culmine à 85% après 2 ans.

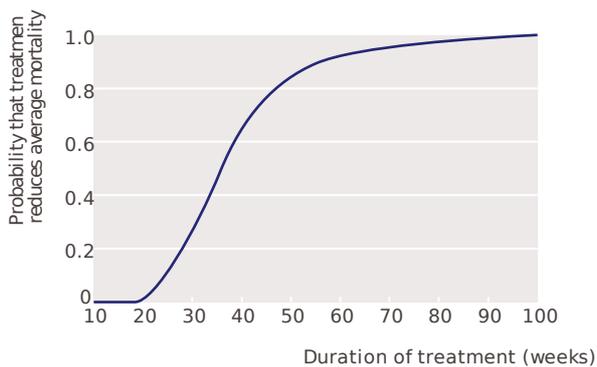


Fig 3 | Probability that opiates substitution treatment (OST) reduces overall mortality for different durations of treatment

Discussion

En comparaison de la population générale, les usagers d'opiacés ont dans cette étude une mortalité notablement augmentée. Le risque sous TSO était inférieur à celui après arrêt du TSO.

Note du traducteur = ici rappel des resultats, notamment comparaison des mortalités avec et sous Tt, en debut ou immediatement apres la fin du Tt et effet de la durée du Tt.

Forces et faiblesses de l'etude

Jusqu'ici les études portant sur des populations importantes n'avaient pas recherché l'effet des TSO. Il est important de faire des études avec des populations importantes. Par exemple, bien que la mortalité au début du traitement soit notablement plus élevée, il s'agit d'un état transitoire et comme cela représente un mort pour 1000 traitements environ, il est improbable qu'un médecin, même avec une grosse clientèle, puisse l'évaluer dans son expérience quotidienne.

Notre étude a plusieurs faiblesses et biais potentiels.

D'abord la classification « sous TSO » et « hors TSO » peut être affectée par des erreurs ou manques dans le fichier. Toutefois les résultats restent cohérents lorsqu'on étudie des groupes restreints (dernier épisode de traitement avant arrêt) et ne sont pas en contradiction avec d'autres études.

Ensuite 10% des patients ont quitté la Base (après transfert dans un autre cabinet médical) et n'ont pas pu être suivis. (*Note du traducteur = réponses « techniques »*)

Troisièmement, nos covariables sont relativement « limitées », notamment en ce qui concerne la comorbidité et la qualité de prises en charge.

Quatrièmement, le résultat étudié était la mortalité toutes causes confondues et nous n'avons pas pu étudier la mortalité spécifique

Enfin, nos comparaisons de mortalité en fonction de la durée du traitement sont des données calculées et non directement constatées. Il faudra donc nécessairement dans le futur des études prospectives de cohorte. (*note du traducteur = suivi prospectif de groupes de patients pendant un certain temps après initialisation du traitement et non étude rétrospective à partir de fichiers informatisés comme cette étude*).

Mise en perspective par rapport à d'autres études

Nos résultats sont cohérents avec les statistiques relevées dans la littérature médicale.

Le taux de mortalité était supérieur chez l'homme, ce qui est cohérent avec un taux d'overdose plus élevé chez l'homme. Toutefois dans certains pays où le taux de mort par infection est plus élevé, le taux brut de mortalité chez les usagers d'opiacés peut être similaire chez l'homme et la femme.

La différence de mortalité avec et hors TSO est importante et bien connue mais jusqu'ici la surmortalité en début et fin de traitement était moins étudiée ; Des études en Hollande et Australie ont montré un risque de mort multiplié par 2 dans le 10^{ème} premier mois de traitement (l'étude australienne a montré que c'était lié à des overdoses et d'autres atteintes). Par contre l'augmentation de mortalité immédiatement après la fin du traitement mise en évidence dans notre étude est bien plus élevée que celle trouvée dans l'étude australienne (fois 3) et surtout hollandaise (pas de surmortalité). Par contre nos résultats sont similaires à ceux d'une étude italienne qui montre une surmortalité par overdose multipliée par 10 après la fin du traitement.

De plus le quadruplement du risque (multiplié par 4) est en cohérence avec la surmortalité immédiatement après sortie de prison (étude dans le Royaume Uni, surmortalité de la période immédiate comparée à la période non immédiate après sortie de prison).

Implications pour la pratique

Notre étude n'a pas pu examiner les mécanismes de la mortalité, donc les conclusions doivent être prudentes. Toutefois nous savons déjà que le risque d'overdose est élevé quand la tolérance aux opiacés a été réduite par une période d'abstinence volontaire ou involontaire et, par ailleurs, que le taux de rechute est élevé après sevrage.

C'est pourquoi les premières utilisations d'opiacés, après sevrage, comportent un risque élevé d'overdose. L'induction d'un TSO, notamment par la Methadone, comporte également un risque élevé d'overdose, notamment quand la dose initiale est trop élevée ou qu'il existe des consommations parallèles (d'autant que le changement peut induire une détresse psychologique). Un meilleur contrôle de l'initialisation des TSO, ainsi que des méthodes plus efficaces pour prévenir la récurrence pourraient atténuer ces effets et des recherches sont souhaitables. Mais l'identification et l'évaluation de tels programmes sera complexe et demandera d'autres études de grande taille.

L'étude future de l'impact de l'usage d'opiacés sur la mortalité, au Royaume Uni et ailleurs, est nécessaire, notamment avec l'étude des causes spécifiques Risk of death during and after opiate

substitution treatment

in primary care: prospective observational study in UK

General Practice Research Database

Rosie Cornish, statistician,¹ John Macleod, professor in clinical epidemiology and primary care,¹

John Strang,

professor in the psychiatry of the addictions,² Peter Vickerman, senior lecturer in mathematical modelling,^{1,3}

Matt Hickman, professor in public health and epidemiology¹ s de mortalité. Comme la plupart des études n'ont pas accès à ces données, il est nécessaire d'évaluer la validité des critères de substitution de la mortalité comme le délai avant rechute ou la proportion d'utilisateurs.

Enfin rappelons que, bien que le nombre de TSO ait notablement augmenté au Royaume Uni, le nombre total de décès par overdose d'opiacés n'a pas diminué et les objectifs nationaux de réduction du risque n'ont pas été obtenus.

Nous faisons l'hypothèse que la surmortalité observée au début et à la fin du traitement peut annuler l'effet protecteur des TSO sur la mortalité, à moins que les TSO n'aient une durée suffisante. Dans notre étude la durée moyenne de traitement était de 34 semaines, ce qui d'après les données de notre étude (cf figure 3) ne conduit pas nécessairement à une réduction de la mortalité. Des études supplémentaires sont nécessaires pour tester cette hypothèse et étudier l'effet de la durée du traitement sur la mortalité liée à l'usage d'opiacés.