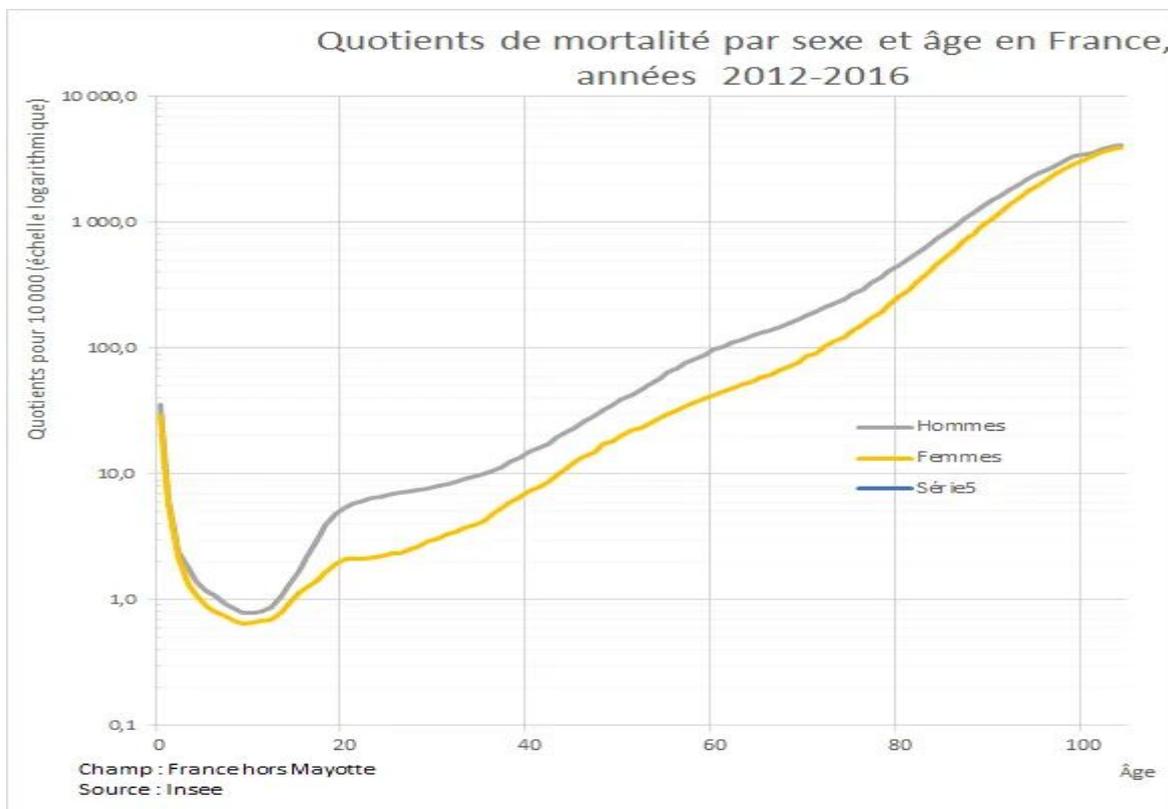


Le premier point est de comprendre comment se calcule en population générale la mortalité globale. Quand un article parle de mortalité associée à telle maladie ou comportement, il est important de comprendre qu'il faut, pour l'expliquer, savoir dans quelle population, avec quelle structure d'âge.



Mortalité pour 10 000 selon l'âge, par exemple un peu moins de 10 décès par an pour les hommes entre 20 et 40 ans et 5 pour les femmes du même âge. (attention l'échelle de mortalité est logarithmique, elle est **multipliée** par 10 à chaque ligne)

<https://www.enfancejeunesseinfos.fr/surmortalite-pourquoi-les-jeunes-adultes-presentent-des-taux-de-deces-trop-elevés/>

Par exemple pour tenter de comprendre cette étude récemment citée sur Psychoactif.

<https://www.bmj.com/content/357/bmj.j1550>

**Résultats** Il y avait 19 cohortes éligibles, suivant 122 885 personnes traitées à la méthadone sur 1,3 à 13,9 ans et 15 831 personnes traitées à la buprénorphine sur 1,1 à 4,5 ans. Les taux de mortalité toutes causes combinés étaient de 11,3 et 36,1 pour 1 000 personnes-années dans et hors du traitement à la méthadone (rapport des taux de sortie non ajusté de 3,20, intervalle de confiance à 95 % de 2,65 à 3,86) et réduits à 4,3 et 9,5 dans et hors du traitement à la buprénorphine (2,20, 1,34 à 3,61). Dans l'analyse des tendances regroupées, la mortalité toutes causes a fortement chuté au cours des quatre premières semaines de traitement à la méthadone et a diminué progressivement deux semaines après l'arrêt du traitement. La mortalité toutes causes est restée stable pendant l'induction et le temps restant sous traitement à la buprénorphine. La mortalité par surdose a évolué de manière similaire, avec des taux de mortalité par surdose combinés de 2,6 et 12,7 pour 1000 personnes-années dans et hors du traitement à la méthadone (rapport des taux de sortie non ajusté de 4,80, 2,90 à 7,96) et de 1,4 et 4,6 dans et hors du traitement à la buprénorphine

La mortalité toutes causes confondues est de 11,3 pour 1000 (113/10 000) dans le traitement Méthadone et 36,1 / 1000 hors (après) traitement Méthadone( pendant les 4 premières semaines après l'arrêt, 13,5 /1000 par la suite). Ceci correspond environ pour les personnes sous Méthadone à la mortalité d'une population de soixantenaires. Comme il est probable que les personnes sont plus jeunes (l'âge moyen des décès par OD est de 38 ans en 2017), cela suggère une sur-mortalité des personnes traitées à la Méthadone. (mais 3 fois moindre que pour ceux qui ont arrêté le traitement). D'ailleurs dans le groupe traité à la Buprenorphine la mortalité est de 4,3/1000 (9,5 après arrêt Buprénorphine).

L'étude donne le taux de décès par overdose qui est de 2,6 /1000 et 12,7 dans et hors traitement Méthadone et 1,4 et 4,6 dans et hors traitement buprenorphine. Mais il existe une grande hétérogénéité, les quelques études ayant donné la mortalité par surdose dans le temps ont des résultats assez différents !

#### *Mortalité par surdosage par intervalle de temps avant et après traitement*

*Seules trois cohortes de méthadone et une cohorte de buprénorphine ont signalé une mortalité par surdose par intervalle de temps (fig 6 [↓](#)). Les taux de mortalité par surdose regroupés étaient de 3,5 et 2,0 décès par surdose pour 1 000 années-personnes au cours des quatre premières semaines et du reste du temps de traitement à la méthadone et de 4,2 et 3,4 décès par surdose pour 1 000 années-personnes pendant et après les quatre premières semaines sans traitement. Dans la seule cohorte de buprénorphine, il y a eu 0,9 et 1,5 surdoses mortelles pour 1 000 années-personnes avant et après les quatre premières semaines de traitement à la buprénorphine, et 10,8 et 4,2 surdoses mortelles pour 1 000 années-personnes avant et après quatre semaines sans traitement, respectivement.*

*Le taux de décès par overdose est donc moindre sous Buprénorphine mais aussi le taux de décès par autres causes même après arrêt du TSO. (4,9/1000 après Buprenorphine contre 23,4 après Méthadone).*

Toutefois cette étude demande à être sérieusement discutée.

On le voit la mortalité globale hors traitement (après les 4 premières semaines) est élevée , 13,5 pour 1000 (donc 135/10 000) dans le groupe Méthadone donc une surmortalité importante. (rappelons que la mortalité en population générale est de l'ordre de 10/10 000 dans cette classe d'âge).

D'une part il y avait une grande proportion de patients atteints du VIH dans les études sélectionnées. L'exclusion des patients VIH sous traitement intensif divise ces chiffres par plus de 2 !

*Après avoir exclu une cohorte sélective à haut risque d'injecteurs séropositifs au VIH et recevant un traitement antirétroviral hautement actif, les taux de mortalité toutes causes confondues étaient de 11,4 et 5,8 décès pour 1000 années-personnes au cours des quatre premières semaines et du temps restant sous traitement à la méthadone*

Par ailleurs concernant la mortalité par overdose on sait qu'elle est très différente selon les pays, comme nous le verrons plus loin. L'étude comprend 11 cohortes en Europe, 4 en Amérique du Nord et 4 en Australie. La mortalité par overdose est donc à interpréter avec prudence.

Ce ne sont que quelques éléments, parmi d'autres, à discuter soigneusement et qui montrent qu'il est difficile d'interpréter les études de mortalité en fonction des consommations. Nous allons essayer de clarifier ce problème.

Globalement les causes de mortalité chez les jeunes adultes sont

<https://www.santepublique.eu/causes-mortalite-france-fonction-age/>

### **Mortalité dans l'adolescence et chez les jeunes adultes (15-24 ans)**

- Morts violentes (surmortalité masculine)

### **Mortalité chez les adultes (25-44 ans)**

- suicides
- accidents de la circulation (pour les hommes)
- SIDA
- cancer du sein (pour les femmes)

### **Mortalité chez les adultes (45-59 ans)**

- Alcoolisme (d'avantage chez les hommes)
- Tabagisme (d'avantage chez les hommes)
- Cancers du sein (pour les femmes)

On remarquera l'absence des décès par OD dans ce palmarès. En effet ils représentent environ 0,04 à 0,06 décès par an pour 10 000 en France. Aux USA, par contre, ils représentent une fraction importante de la mortalité.(2,16/10 000 en 2019).

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxabz7.pdf>

Toutefois ces chiffres venant de sites « officiels » méritent d'être discutés.

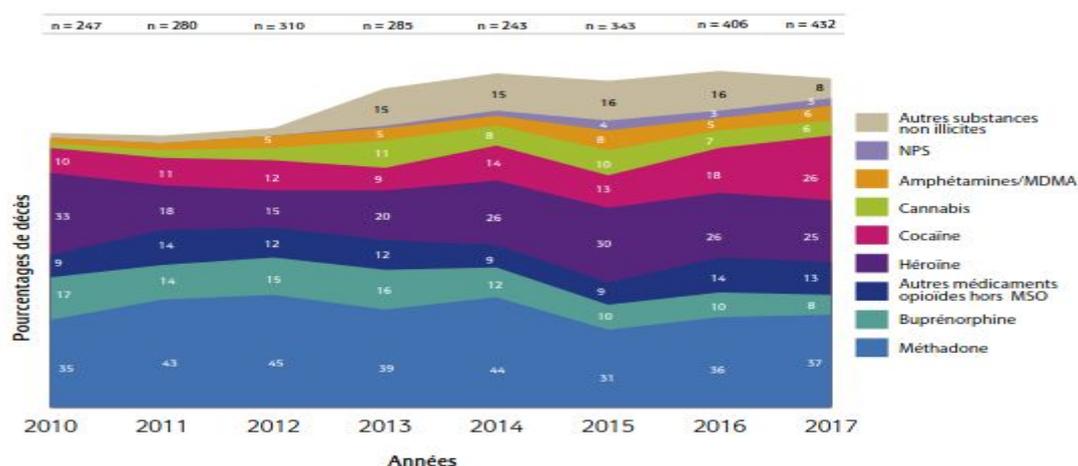
Si l'on prend le nombre officiel d'OD en 2017 en France (432) on trouve un chiffre de 0,07 pour 10 000 personnes-années.

Mais ce calcul utilise en dénominateur la population globale (67 millions). Si l'on exclut les moins de 15 ans et les plus de 65 ans (chez qui le risque d'OD est très faible) le risque d'OD par an pour l'utilisateur devient environ 0,115 / 10 000 (rappelons que dans cette classe d'âge la mortalité est inférieure à 10/10 000).

Mais, comme le disent la plupart des experts il y a probablement une importante sous déclaration des OD en France.

Pour les USA les chiffres de 2017 sont malheureusement largement dépassés aujourd'hui et la mortalité par OD est de l'ordre de 3,2 pour 10 000 et même 5,2 pour la population de 15 à 65 ans.

Figure 2. Évolution des substances impliquées dans DRAMES de 2010 à 2017



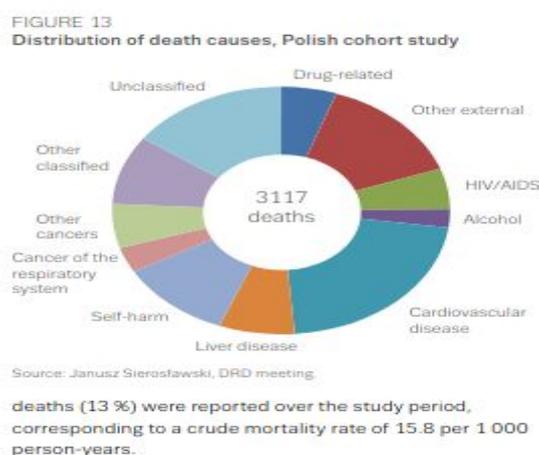
Mais il est important de noter que la mortalité des usagers de psychotropes comporte deux composants, la mortalité directe (OD) liée au produit, que nous venons d'évoquer, et la mortalité globale de la population d'usagers.

L'EMCDDA a aussi évalué par des études de cohorte la mortalité des usagers de drogues, toutes causes confondues.

[https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286\\_TD0319444ENN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286_TD0319444ENN_PDF.pdf)

<https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/961/TDAU14010ENN.pdf>

Elle est d'environ 10 à 30 pour 10 000, avec par exemple les causes de décès suivantes.



On constate donc une surmortalité mais est elle causée directement par la consommation ou associée par des facteurs communs ? C'est ce que nous allons étudier.

Il est important de remarquer que la relation entre la mortalité par overdose et la mortalité globale est complexe. Ainsi bien que la Methadone (ou la Buprenorphine) entraîne des overdoses, la mortalité globale est inférieure sous traitement à celle sans traitement.

De même si la mortalité des schizophrènes est élevée, elle l'est moins sous traitement que sans traitement.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422511/>

**Conclusion :** Parmi les patients atteints de schizophrénie, l'exposition cumulative aux antipsychotiques affiche une courbe en forme de U pour la mortalité globale, révélant le risque de décès le plus élevé chez les patients sans utilisation d'antipsychotiques. Ces résultats indiquent que l'excès de mortalité globale et cardiovasculaire dans la schizophrénie est attribuable à d'autres facteurs que le traitement antipsychotique lorsqu'il est utilisé à des doses adéquates.

Il n'est donc pas impossible que, dans certaines circonstances, une consommation bien gérée de psychotrope illégal puisse en fait diminuer la mortalité globale, dans une population chez qui elle est élevée pour d'autres raisons.

## Risque Relatif et Odds Ratio (ou HR Hazard ratio)

Jusqu'ici nous n'avons vu que la mortalité absolue (par an pour 10 000 personnes) mais en matière de mortalité liée aux consommations on étudie surtout le risque relatif, soit le rapport de mortalité entre ceux qui consomment et ceux qui ne consomment pas. Le Risque relatif a deux avantages principaux.

1) Il n'est pas sensible à la structure d'âge du groupe étudié car il est « ajusté » à la mortalité par âge (et le plus souvent par sexe). On parle de SMR « Standardized Mortality Ratio ».

2) Il n'exige pas d'étude de cohorte. Pour évaluer la mortalité absolue il faut faire une étude prospective de cohorte, en prenant par exemple 10 000 jeunes adultes, en mesurant leur consommation au départ, et en étudiant la mortalité pendant quelques années. Si, par exemple, les fumeurs de cannabis représentent 20 % de l'effectif et qu'il y a 50 morts après 10 ans de suivi, la mortalité est de 25/10 000 par an (5 morts/an sur 2000 personnes).

Si, par exemple il y a 100 décès chez les non consommateurs, la mortalité est de 12,5 par an pour 10 000 et le risque relatif de 2. Mais les études de cohorte sont longues et chères !

Mettons que nous sachions qu'au moment de l'étude on observe chez un groupe de consommateurs recensés il y a 10 ans 13 morts et 189 survivants et dans un groupe de non consommateurs venant de la même communauté 9 morts et 256 survivants on peut calculer le rapport des cotes (ou Odds Ratio) qui est de  $(13/189)/(9/256)$ , soit 1,95, peu différent du Risque Relatif, sauf quand le risque de base est élevé.

Mais on n'a pas eu besoin de suivre 10 000 personnes pendant 10 ans, il suffit d'un registre d'état civil et d'une enquête de consommation. C'est une enquête cas témoin.

C'est pourquoi l'OR (Odds ratio) est largement utilisé.

## Nombre d'années de vie perdue

Une autre façon de montrer la différence de mortalité est le nombre d'années de vie perdue.

Toutefois le calcul est complexe et peut varier selon la table de mortalité utilisée.

Par contre elle a l'avantage d'être plus « parlante ». Par exemple

<https://soepidemio.com/2017/06/27/des-conditions-socio-economiques-defavorables-semblent-reduire-lesperance-de-vie/>

*Cette étude a également estimé qu'un statut socio-économique faible est associé à une réduction de 2,1 années en moyenne de l'espérance de vie entre 40 et 85 ans, alors que le nombre d'années de vie perdues associé aux facteurs de risques « conventionnels » était de 0,5 pour une consommation élevée d'alcool, de 0,7 pour l'obésité, de 1,6 pour l'hypertension, de 2,4 pour l'inactivité physique, de 3,9 pour le diabète et de 4,8 pour le tabagisme. Ces chiffres placent les conditions socio-économiques défavorables au même niveau que la sédentarité et derrière les deux facteurs de risque ayant enregistré les plus fortes réductions d'espérance de vie que sont le tabagisme et le diabète.*

Quelques exemples concernant la mortalité globale chez les PUD, par exemple pour le cannabis

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220757/>

*Résultats: Au cours de 86 453 années-personnes d'observation, 304 décès sont survenus, dont 39 décès par maladie cardiovasculaire et 79 décès par cancer. Après ajustement pour une variété de facteurs de confusion potentiels, les rapports de risque pour la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par maladie cardiovasculaire et la mortalité par cancer chez les consommateurs de cannabis, par rapport aux rapports chez les non-consommateurs, étaient de **1,14 (IC à 95 % = 0,81, 1,59)**, **2,29 (IC à 95 % = 1,10, 4,78)** et **0,67 (IC à 95 % = 0,40, 1,14)**, respectivement. Les rapports de risque pour la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les consommateurs de cannabis, par rapport à ceux chez les non-consommateurs, étaient de 1,65 (IC à 95 % = 0,57, 4,89) si la première consommation avait commencé à un âge  $\geq 18$  ans et de 3,00 (IC à 95 % = 1,41, 6,38) si l'utilisation a été initiée pour la première fois avant l'âge de 18 ans.*

On voit que le risque global est un peu augmenté (1,14) alors que le risque cardiovasculaire l'est significativement mais le risque de cancer est diminué.

Mais, par exemple

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665214/>

*Résultats: Un total de 15 269 adultes américains (âge moyen, 39,1 ans [erreur standard, 0,18 ans]) ont été inclus dans l'analyse des tendances. Dans le cycle 2015-2016, alors que 71,7 % (IC à 95 %, 67,7-75,7 %) des adultes américains âgés de 20 à 59 ans se livraient à une activité sexuelle  $\geq 12$  fois/an (mensuel), seuls 36,1 % (IC à 95 %, 31,6- 40,7%) d'entre eux ont eu une activité sexuelle  $\geq 52$  fois/an (hebdomadaire). . Au cours d'un suivi médian de 5,7 ans (intervalle, 1-11 ans) et 71 960 années-personnes d'observation, parmi 12 598 participants disposant d'informations éligibles sur le statut de mortalité, 228 décès sont survenus, dont 29 associés à une maladie cardiovasculaire et 62 associés au cancer . Dans l'ensemble, les participants ayant une fréquence d'activité sexuelle plus élevée présentaient un risque plus faible de décès toutes causes confondues d'une manière dose-réponse ( $P$  pour la tendance = 0,020) au cours de la période de suivi. De plus, les rapports de risque ajustés à plusieurs variables pour **la mortalité toutes causes confondues**, la mortalité par MCV, la mortalité par cancer et d'autres causes de mortalité chez les participants ayant eu des rapports sexuels  $\geq 52$  fois/an par rapport à ceux ayant eu des rapports sexuels 0-1 fois/an **étaient de 0,51 (95 % IC, 0,34 à 0,76)**, **0,79 (IC à 95 %, 0,19 à 3,21)**, **0,31 (IC à 95 %, 0,11 à 0,84)** et **0,52 (IC à 95 %, 0,28 à 0,96)**, respectivement.*

Soit un RR de mortalité toutes causes confondues d'environ 2 (1/0,51) pour les personnes ayant des rapports sexuels 0 à 1 fois par an par rapport à ceux qui en ont de façon hebdomadaire. Il est évidemment probable qu'il ne s'agit pas d'un effet direct de l'activité sexuelle mais de deux populations de co-morbidité différentes.

Mais le statut socio économique est le plus important

<https://observatoireprevention.org/2019/01/03/limpact-des-inegalites-sociales-sur-la-sante-cardiovasculaire-et-la-longevite/>

*Une étude indique qu'au Canada les risques de mortalité attribuable aux drogues ou à l'alcool sont 3,6 à 5,0 fois plus élevés pour les hommes et les femmes défavorisés que pour les mieux nantis. Par comparaison, les risques de mortalité de toutes causes sont 1,5 à 1,7 fois plus élevés pour les personnes défavorisées, ce qui indique qu'il y a une synergie entre le statut socio-économique et l'abus de substances.*

Mais l'étude suivante est probablement la plus pertinente.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012429/>

*Objectif: Le but de cette étude était de déterminer les risques de mortalité, sur 20 ans de suivi dans un échantillon représentatif au niveau national, associés à l'usage de drogues illégales et de décrire les facteurs de risque de mortalité.*

*Méthodes : Nous avons analysé les données de la National Health Interview Survey de 1991, qui est une enquête auprès des ménages représentative à l'échelle nationale aux États-Unis, liée à l'indice national des décès jusqu'en 2011. Cette étude a inclus 20 498 adultes, âgés de 18 à 44 ans en 1991, avec 1 047 décès ultérieurs. . Une variable composite de consommation de drogues illégales au cours de la vie autodéclarée a été créée (catégories hiérarchiques d'héroïne, de cocaïne, d'hallucinogènes/d'inhalants et de consommation de marijuana).*

*Résultats: Le risque de mortalité était significativement élevé chez les personnes ayant déclaré avoir consommé de l'héroïne au cours de leur vie (HR=2,40, IC à 95 % : 1,65-3,48) et de la cocaïne (HR=1,27, IC à 95 % : 1,04-1,55), mais pas chez ceux qui avaient consommé des hallucinogènes/ les inhalants ou la marijuana, lors de l'ajustement en fonction des caractéristiques démographiques. Les facteurs de risque de base pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool, activité physique et IMC) expliquaient la plus grande partie de ce risque de mortalité. Après ajustement pour toutes les covariables de base, l'association entre la consommation d'héroïne ou de cocaïne et la mortalité s'est rapprochée de la signification. Dans les modèles ajustés en fonction de la démographie, les personnes qui ont déclaré avoir consommé de l'héroïne ou de la cocaïne au cours de leur vie présentaient un risque de mortalité élevé en raison de causes externes (empoisonnement, suicide, homicide et blessure non intentionnelle). Les personnes qui avaient consommé de l'héroïne, de la cocaïne ou des hallucinogènes/inhalants présentaient un risque de mortalité élevé en raison de maladies infectieuses.*

*Conclusion : L'héroïne et la cocaïne sont associées à une surmortalité considérable, due notamment à des causes externes et à des maladies infectieuses. Cette association s'explique principalement par des comportements à risque pour la santé.*

Au total, l'usage de drogues est clairement associé à une surmortalité mais, comme le dit l'article précédent, cette surmortalité est majoritairement liée à des comportements à risque pour la santé et non à la consommation elle-même (hors OD ou autres complications immédiates de la consommation). (nb= la surmortalité par OD pour les opiacés est spécifique aux USA (et pays anglo-saxons) où elle est plus de 20 fois plus élevée qu'en France. Toutefois l'article est un peu ancien et actuellement aux USA la surmortalité est essentiellement liée au fentanyl).

Les PUD comportent de nombreuses populations distinctes allant des nantis en bonne santé jusqu'aux pauvres désocialisés, en passant par les malades mentaux qui ont une surmortalité élevée (fois 7 environ). Les non PUD aussi évidemment mais la composition statistique de ces populations différentes explique une différence de mortalité « de base ».

L'influence **du choix** de la consommation sur la mortalité est encore à explorer. Des recherches sont nécessaires ! Par exemple le choix de consommer des TSO diminue la mortalité.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446673/>

**CONCLUSIONS:** *Le traitement à la méthadone basé sur la réduction des risques, dans lequel l'utilisation de drogues illicites est tolérée, est fortement lié à une diminution de la mortalité due à des causes naturelles et à des surdoses. L'apport de méthadone en lui-même, associé à une prise en charge médico-sociale, apparaît plus important que le dosage réel de méthadone.*

De même le choix de la consommation de cannabis ou de Ritaline, par exemple, peut augmenter la mortalité, ne pas la changer, ou même peut être la diminuer. Attention l'apparition de complications définies (addiction, consommation non régulée, overdoses, bad trip, crises cardio-vasculaires etc..) indique à l'évidence un risque accru, qui doit évidemment être pris en compte.

Toutefois la constatation même de cette sur-mortalité, même si elle n'est pas totalement expliquée, justifie des efforts accrus de promotion de la santé et de prise en charge psychosociale, au delà de la RdR au sens strict. Or, parfois voire même souvent, l'usage de drogues entraîne un rejet et une négligence de la part du système de santé et de l'action sociale. La logique voudrait qu'au contraire cela justifie que l'on propose une prise en charge renforcée, comme dans d'autres populations à risque (diabétiques, personnes fragiles etc..).

Ces deux études anciennes sur des soins médicaux et addictologiques intégrés en comparaison de soins par des équipes différentes montre un bénéfice des soins intégrés, et donc de la prise en compte des problèmes de santé généraux.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594896/>

*Conclusion : Les personnes atteintes de SAMC (troubles médicaux liés à la toxicomanie) bénéficient d'un traitement médical intégré et d'un traitement de la toxicomanie, et une telle approche peut être rentable. Ces résultats sont pertinents étant donné la prévalence et le coût élevés des conditions médicales chez les patients toxicomanes, les nouveaux développements dans les médicaments contre la toxicomanie et la législation récente sur la parité de la toxicomanie avec d'autres prestations médicales.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056510/>

*Nous avons examiné les résultats médicaux en comparant les soins intégrés et les soins indépendants sur l'utilisation des soins de santé sur 12 mois et la compensation des coûts. Pour les deux conditions, il y avait une tendance à la réduction de l'utilisation des services d'urgence (  $P = 0,08$ ) après la randomisation. Parmi les patients des services intégrés SAMC, le taux d'hospitalisation a diminué de manière significative (de 0,139 par membre-mois à 0,058,  $P = 0,03$ ) ; les patients SAMC indépendants n'ont montré qu'une tendance à la baisse (de 0,127 à 0,0756,  $P = 0,17$ ). Les frais médicaux moyens (excluant le traitement de la toxicomanie) ont diminué de 313,50 \$ à 200,08 \$ (  $P = 0,04$ ) dans l'échantillon des services intégrés.*

***Les résultats suggèrent que les patients souffrant de troubles physiologiques ou comportementaux liés à la toxicomanie peuvent bénéficier de l'intégration de leur traitement médical et de leur traitement de la toxicomanie.***

