

Enquête Cohorte Santé Mortalité des Usagers de Stupéfiants.

1. Résumé du protocole de recherche.

L'Observatoire français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) a inscrit comme l'une de ses priorités l'amélioration de la mesure de la mortalité liée à l'usage de drogues en France, et ce pour plusieurs raisons. D'une part, la réduction de la mortalité par surdose de stupéfiants est inscrite comme l'une des priorités du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011. D'autre part, les surdoses par usage de stupéfiants constituent l'un des cinq indicateurs clés de l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT), qui encourage la mise en place d'études de cohorte d'usagers de substances psychoactives illicites. Enfin, malgré tout l'intérêt qui leur est porté tant d'un point de vue épidémiologique que de santé publique, on ne dispose que d'une connaissance partielle du nombre et de la nature de ces décès en France.

Une première étude a été menée par l'OFDT entre 2000 et 2002, centrée sur une cohorte d'interpellés par les services de police en France. Mais il n'existe pas à ce jour d'étude longitudinale considérant une population élargie et plus représentative des usagers de substances illicites. La principale difficulté réside en l'absence d'un recensement exhaustif de cette population usagère, par définition difficile à cerner. Une solution recommandée passe par la constitution d'une cohorte à partir des personnes en cours de traitement pour ces usages.

En France, le recensement de la population en traitement dans les centres de soins spécialisés est à charge de l'OFDT. La réalisation d'une telle étude longitudinale s'appuiera sur ce réseau déjà constitué et habitué à ce type de demandes de renseignements.

La période de collecte est prévue pour une période de quatre mois (fin 2009-début 2010). Le seuil de 10000 individus est retenu selon les recommandations de l'OEDT, qui seront suivis sur une période de cinq ans. Outre l'OFDT, responsable administratif et scientifique du projet, les structures bas-seuil et les Centres de soins participants, chargés de remplir les questionnaires, cette étude requiert la participation de deux institutions supplémentaires: l'INSEE sera sollicité afin d'établir le statut vital des individus sélectionnés au cours du temps, ainsi que l'INSERM (fichier CépiDc), afin d'établir les causes des décès recensés. Ces requêtes seront réalisées annuellement auprès des institutions mentionnées.

2. Etat de la question et objectifs de la recherche.

La surmortalité des usagers de drogues, comparée à la population générale, a fait l'objet de plusieurs études [1-3]. La réduction de la mortalité par surdoses de stupéfiants ou substances illicites est l'une des priorités du plan 2008-2011 présenté par la Mission Inter-ministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie (MILDT). Mais il convient, avant d'envisager une quelconque variation de ces surdoses, dans un premier d'estimer le plus précisément possible ces niveaux; et dans un second de rendre compte des causes ayant provoqué ces décès. Ce point est source de discordance puisqu'il existe un consensus quant au manque de fiabilité des données officielles. Au début des années 2000, le nombre officiel de surdoses par usage de stupéfiants ou substances illicites sous-estimait le nombre réel de 10 à 20% [4]. Une étude des décès par surdose et toxicomanie en 1990 dans la région Ile de France [5] permet d'exister une importante sous estimation de ces surdoses (*stricto sensu*, hors suicides et pathologies annexes donc) d'environ 60 %. Au-delà du cas de santé publique *per se* que représentent les surdoses mortelles, cette sous-estimation du nombre de surdoses mortelles est un obstacle sérieux à l'évaluation de la politique de réduction des risques entreprise depuis deux décennies.

Le nombre de surdoses mortelles est en outre de l'un des cinq indicateurs clés de l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT), qui publie annuellement des estimations des surdoses recensées dans les 30 pays membres. D'un point de vue méthodologique, les difficultés de recensement de ces décès sont bien connues [6], et un ensemble de mesures ont été adoptées afin de les contourner et de faciliter les comparaisons entre pays aux définitions spécifiques. Outre les relevés des registres de mortalité, l'OEDT encourage vivement la mise en place d'enquêtes de cohortes. L'objectif à terme étant la constitution de cohortes ou d'enquêtes longitudinales pérennes voire même permanentes.

Les études de cohorte prospective se sont développées à partir des années 1970, et sont de nos jours courantes. Le principe d'une cohorte est simple: on recrute une population à un instant *t* et l'on suit les individus au cours du temps – mois ou années. Ces enquêtes de cohorte sont de nos jours couramment employées pour estimer la mortalité des usagers de drogues [3, 7-19], en permettant le calcul de taux selon le sexe, l'âge, le type de causes de décès etc. que l'on peut ensuite comparer à celle de la population générale. Elles offrent la possibilité de plusieurs méthodes d'analyse selon plusieurs perspectives (outre le longitudinal, une analyse transversale est toujours possible). Le développement d'un corpus théorique et méthodologique solide au cours des trente dernières années a généralisé les méthodes inférentielles, en particulier régressives: les effets contrôlés "toutes choses égales par ailleurs"; le biais d'un décalage temporel (entre usages et situation professionnelle par exemple) est alors réduit.

A ce jour, une seule étude de cohorte portant sur la mortalité des usagers de substances illicites a été réalisée en France, sous la responsabilité de l'OFDT et en collaboration avec l'OCRTIS [2]. Cette étude s'est basée sur des individus interpellés par les services de police pour des infractions à la législation sur les stupéfiants (ILS). Les résultats ont confirmé la sur-mortalité et les comorbidités qui caractérisent les usagers comparés à la population générale. Mais au-delà de son existence, cette étude se caractérise par certaines limites qui sont autant de biais quant aux interprétations. Citons les trois principales: il s'agit d'une cohorte d'interpellés, dont l'usage n'est pas automatiquement avéré; on ne dispose pas de l'ensemble des substances incriminées; ces interpellés constituent une sous-population qui n'est pas représentative de la population des usagers.

Afin de contourner ce problème, il est de mise de se baser sur les centres de traitement dispensant des soins spécialisés aux toxicomanes, généralisés avec le développement d'une politique de réduction des risques. Ce choix a plusieurs avantages de taille: panel élargi et diversité accrue de la population usagère perçue; personnel spécialement formé et expérimenté aux réalités du terrain; réseau constitué et familier aux demandes d'information. Il convient ensuite de constituer une source d'information renseignant les activités de ces centres. Un tel dispositif existe en France: il s'agit du Recueil Commun des Addictions et Prises en charge (RECAP, autorisation CNIL n°04-1059). RECAP est mené depuis 2005 par l'OFDT dans le cadre du protocole européen d'enregistrement des demandes de traitement que tous les pays de l'Union européenne se sont engagés à respecter [20]. Il recense l'ensemble des individus en traitement pour une addiction dans les Centres de Soins Spécialisés en Toxicomanie (CSST) et les Centres de Cures Ambulatoires en Alcoologie (CCAA), réunis depuis 2007 sous l'appellation Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA, dans le cadre du plan gouvernemental 2007-2011 de prise en charge et prévention des addictions).

Enfin, les CAARUD (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues) sont en contact permanent avec les usagers actifs, en particulier les plus précaires qui échappent aux CSAPA. La prise en charge du financement de leurs activités par la Sécurité sociale, engagée en 2005, s'est accompagnée d'une obligation de passation d'enquête, l'ENa-CAARUD, dont le premier exercice a été réalisé en 2007 sous la responsabilité de l'OFDT [21]. Le questionnaire rempli est le même que RECAP.

3. Population concernée.

Le critère d'inclusion se définit comme tout individu étant en contact avec un CAARUD ou ayant engagé un traitement pour usage d'une ou plusieurs substances illicites dans un CSAPA en France métropolitaine. Ces individus peuvent être mineurs comme majeurs, quelle que soit la ou les substances en cause, la modalité de prise en charge (volontaire, spontanée, demande d'un tiers) ou le nombre de traitements antérieurs éventuels. Pour des raisons techniques (voir point 5), ces individus devront avoir la nationalité française.

La sélection ne se fera pas au niveau individuel, mais au niveau des structures. Tout centre intégré à l'étude sera tenu de renseigner l'ensemble des personnes en traitement au cours de la période définie. Ce choix se justifie afin de garantir un nombre *a minima* de sujets et ainsi pérenniser l'analyse statistique postérieure, et de contrôler d'éventuels phénomènes d'hétérogénéité (contrôle de la diversité de population reçue dans un centre).

4. Méthode d'investigation retenue.

Les limites et sous-estimation du nombre de surdoses mortelles par les registres officiels; l'absence d'étude de référence faisant consensus; le retard accumulé en comparaison d'autres projets européens et les recommandations de l'OEDT sont autant d'arguments en faveur de la réalisation d'une étude de cohorte. La sélection des structures se fera à partir des rapports d'activité des 114 CAARUD et des 140 CSAPA en France métropolitaine participant au dispositif RECAP. La constitution d'une base garantit une couverture nationale, afin d'éviter une sur-représentation d'un certains types d'usagers (en moyenne plus âgés à Paris qu'en province par exemple).

5. Origine et nature des données recueillies.

La constitution d'une cohorte afin d'estimer les niveaux de mortalité d'usagers de drogues nécessite l'appariement de trois sources d'information distinctes: un questionnaire rempli par les CSAPA; le Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) de l'INSEE afin d'établir le

statut vital des individus sélectionnés au cours du temps; le registre de mortalité du CépiDc (INSERM) afin d'établir les causes des décès recensés.

Le questionnaire retourné par les CAARUD et les CSAPA renseignera sur les caractéristiques des usagers de substances. Il s'agit d'un questionnaire inspiré du dispositif RECAP et de l'ENa-CAARUD, auquel les Centres sont familiarisés. Outre les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, niveau scolaire, profession, origines des revenus), le questionnaire renseigne sur les usages de substances (types, fréquence, modalités) et l'état de santé des personnes étudiées.

Le RNIPP est géré par la Division "Répertoires et Mouvement de la Population" de l'INSEE. L'information concernant les décès provient de la partie nominative du certificat de décès, document rempli et signé par le médecin constatant le décès, en France et dans les DOM, les notifications de décès survenus à l'étranger étant transmises par les consulats. Le certificat de décès est adressé à la mairie du dernier domicile connu de la personne décédée, où les deux parties (nominative et confidentielle) sont séparées. La partie supérieure, nominative, indique le domicile du décédé, la date et l'heure de la mort. Elle autorise les formalités d'enterrement (inhumation et crémation) et donne lieu à la rédaction d'un avis, nominatif, qui est envoyé à l'INSEE. D'un point de vue administratif, le Répertoire ne concerne donc que les individus de nationalité française.

La seconde partie du certificat de décès, anonyme, contient les informations relatives aux causes de décès et est envoyée, via la DDASS, à l'INSERM, qui a la responsabilité de la mise à jour du registre général de mortalité, le CépiDc. L'unité de compte de ce fichier est le décès. L'enregistrement est exhaustif puisqu'il porte sur tous les décès constatés en France. Les informations sur les causes de décès proviennent des certificats confidentiels de décès remplis par le médecin lorsqu'il constate le décès: il s'agit de la partie confidentielle du certificat de décès, celle qui est cachetée par le médecin puis envoyée à l'INSERM via la mairie et la DDASS. Les causes de décès sont codées selon la nomenclature de la Classification internationale des Maladies, 10^e version depuis 2000 [22].

L'identification des individus via le Répertoire afin d'établir leur statut vital se base sur les informations suivantes: Nom; prénoms; date de naissance; code INSEE du lieu de naissance; commune de naissance (en clair); DOM ou pays de naissance; sexe. Le processus d'identification étant automatisé, **chaque champ mentionné est obligatoire** et devra être soumis à l'INSEE dans le strict respect de cet ordre. Ces informations seront collectées par les CSAPA au cours de la période d'inclusion.

L'identification des individus via le CépiDc, qui dispose d'une base sans donnée nominative aucune, se base sur la date et la commune de naissance; le sexe; la date et la commune de décès. C'est la cause dite initiale de décès qui est retenue pour l'établissement de statistiques officielles. Cependant, l'ensemble des facteurs ayant contribué au décès est saisi: outre la cause initiale, il est possible d'envisager les causes immédiates et complémentaires.

6. Mode de circulation des données.

L'appariement d'un fichier nominatif au RNIPP est réglementé par le décret n°98-8 du 18 février 1998 *"autorisant l'accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au répertoire national d'identification des personnes physiques dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé"*. Le décret 98-37 du 6 janvier 1998 fixe les modalités d'accès et de transfert des données entre l'INSEE et l'INSERM. L'unité 472 de l'INSERM a été désignée comme responsable de l'application du décret et le Service de ressources informatiques (CRI) de l'IFR69 assure la réalisation technique.

En pratique, les CAARUD et CSAPA participants auront à charge de remplir un questionnaire qui sera retourné à l'OFDT. Ce questionnaire inclut des informations permettant l'identification des individus au fichier RNIPP de l'INSEE: nom, prénoms, date et commune de naissance, sexe.

Une fois complétée, la fiche sera adressée au service mentionné de l'INSERM, qui transmettra les données nécessaires à l'INSEE (statut vital) et l'adressera au CépiDc (causes de décès). Une fois l'information réunie, l'INSERM retournera les informations à l'OFDT, en charge de l'exploitation statistique.

7. Durée et modalités d'organisation de la recherche.

La période d'inclusion des individus se réalisera entre le 1^{er} décembre 2009 et le 31 mars 2010. Le suivi de ces personnes s'étalera ensuite sur une durée de 5 années civiles, soit jusqu'en 2014. Une demande d'identification des personnes décédées et une demande d'identification des causes de décès seront adressées chaque année aux organismes concernés.

Les résultats de l'appariement annuel des trois sources d'information (CAARUD et CSAPA, RNIPP, CépiDc) seront conservés pour une durée de 5 ans après la fin de la période de suivi. Les données nominatives seront détruites immédiatement après le dernier appariement. Les données non-nominatives seront transférées sur support CD dans le coffre de l'OFDT après leur utilisation.

La taille de l'échantillon est en pratique très variable: quelques milliers d'individus [9] – parfois quelques centaines d'usagers recrutés suffisent [9, 17, 19, 29]: la cohorte permet une exploitation statistique où l'unité statistique n'est plus l'individu mais la personne-temps. Certaines cohortes au contraire incluent une population bien plus nombreuse [14], l'échantillon pouvant dépasser les 10 000 individus [8].

La sélection des CAARUD et des CSAPA participant se fera à partir de la base centralisant les 114 structures bas-seuil et les 140 Centres inclus dans le dispositif RECAP. Au vu de la période d'inclusion relativement courte, 50 CAARUD et 70 CSAPA seront sollicités permettant ainsi de tenir compte de la diversité géographique. Les études de cohorte se caractérisant par une perte importante d'information, un total de 10000 individus à l'inclusion est envisagé afin de limiter ce biais. Cette population permettra enfin de répondre aux recommandations *a minima* de l'OEEDT.

Bibliographie.

1. Gremy, I. & Rubino, C. (1997) *Tendances de la mortalités chez les toxicomanes : étude bibliographique sur les enquêtes de cohortes* (Paris, ORS Ile de France).
2. Lopez, D., Martineau, H. & Palle, C. (2004) Mortalité des personnes interpellées pour usage d'héroïne de cocaïne ou de crack, *Tendances*, 36, 1-4.
3. Borrell, C., Pasarín, M. I., Cirera, E. et al. (2001) Trends in young adult mortality in three European cities: Barcelona, Bologna and Munich, 1986–1995, *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55, 577-582.
4. Lepère, B., Gourarier, L., Sanchez, M. et al. (2001) Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution, *Annales de Médecine Interne*, 152, (Suppl. au n°3), 1S5-1S12.
5. Lecompte, D., Hatton, F., Michel, L. & Le Toullec, A. (1994) Décès par usage de stupéfiant en Ile-de-France, *BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 35, 159-161.
6. EMCDDA (2002) The DRD-standard, version 3.0. EMCDDA standard protocol for the EU member States to collect data and report figures for the key indicator Drug-Related Deaths by the Standard Reitox tables, 52 p (Lisbon, EMCDDA).
7. Bargagli, A. M., Hickman, M., Davoli, M. et al. (2005) Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries, *Eurean Journal of Public Health*, 16, 198-202.
8. Bargagli, A. M., Sperati, A. & Davoli, M. (2001) Mortality among problem drug users in Rome: an 18 years follow-up study 1980–1997, *Addiction*, 96, 1455–1463.
9. Bloor, M., Gannon, M., Hay, G. et al. (2008) Contribution of problem drug users' deaths to excess mortality in Scotland: secondary analysis of cohort study, *BMJ*, 337:a478.
10. Brugal, M. T., Domingo-Salvany, A., Puig, R. et al. (2005) Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain, *Addiction*, 100, 981-989.
11. Coffey, C., Veit, F., Wolfe, R., Cini, E. & Patton, G. (2003) Mortality in young offenders : retrospective cohort study, *BMJ*, 326.
12. Davoli, M., Bargagli, A. M., Perucci, C. A. et al. (2007) Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study, *Addiction*, 102, 1954-1959.
13. Farrell, M. & Marsden, J. (2007) Acute risk of drug-related death among newly released prisoners in England and Wales, *Addiction*, 103, 251-255.
14. Ferreros, I., Lumberras, B., Hurtado, I., Pérez-Hoyos, S. & Hernández-Aguado, I. (2008) The shifting pattern of cause-specific mortality in a cohort of human immunodeficiency virus-infected and non-infected injecting drug users, *Addiction*, 103, 651-659.
15. Gossop, M., Stexart, D., Treacy, S. & marsden, J. (2002) A prospective study of mortality among misusers during a 4 year period after seeking treatment, *Addiction*, 97, 39-47.
16. Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration, *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 163–70.
17. Miller, C. L., Kerr, T., Strathdee, S. A., Li, K. & Wood, E. (2007) Factors associated with premature mortality among young injection drug users in Vancouver, *Harm Reduction Journal*, 4.
18. Quaglio, G., Talamini, G., Lechi, A. et al. (2001) Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death, *Addiction*, 96, 1127-1137.
19. Sanchez-Carbonell, X. & Seus, L. (2000) Ten-year survival analysis of a cohort of heroin addicts in Catalonia ; the EMETYST project, *Addiction*, 95, 941-948.
20. Palle, C. & Vaissade, L. (2007) Premiers résultats de l'enquête RECAP. Les personnes prises en charge dans les CSST et les CCAA en 2005, *Tendances*, 54, 1-6.
21. Toufik, A., Cadet-Taïrou, A., Janssen, E. & Gandilhon, M. (2008) Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD, *Tendances*, 61, 1-4.
22. Pavillon, G. & Laurent, F. (2003) Certification et codification des causes médicales de décès, *BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 30-31, 134-138.

23. Bouyer, J., Hémon, D., Cordier, S. & Derriennic, F. (1995) *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives* (Paris, INSERM).
24. Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
25. Cox, D. R. (1972) Regression models and life tables, *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 34, 187–220.
26. Allison, P. D. (1982) Discrete-time methods for the analysis of event histories, *Sociological Methodology*, 61-98.
27. Yamaguchi, K. (1991) *Event History Analysis* (Thousand Oaks, CA, Sage).
28. McCullagh, P. & Nelder, J. A. (1989) *Generalized linear models* (Boca Raton, Chapman & Hall/CRC).
29. Ødegard, E., Amundsen, E. J. & Kielland, K. B. (2007) Fatal overdoses and deaths by other causes in a cohort of Norwegian drug abusers—A competing risk approach, *Drug and Alcohol Dependence*, 89, 176-182.