



Traitements de substitution : le médicament est... celui qui le donne

Marc Auriacombe, Pascale Franques, Jean-Pierre Daulouède,
Sarah Brisseau-Gimenez, Jean Tignol*

Les modalités de mise à disposition d'un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage influencent-elles la réponse générale au traitement ? Résultats préliminaires d'une étude :
Contexte : Depuis la seconde moitié des années 1990, la France est parmi les pays ayant la plus grande proportion de personnes héroïnomanes en traitement de substitution. Cependant, à la différence des autres pays d'Europe et des Amériques, la majorité des personnes traitées le sont par des médecins généralistes, non spécialisés, dans le cadre de la médecine ambulatoire de ville. La délivrance du traitement se fait dans les pharmacies de ville, elles-mêmes non spécialisées. La question est débattue de savoir comment les traitements doivent être délivrés : quotidiennement, hebdomadairement ou mensuellement, sur place ou à emporter.

Objectif : L'objectif de notre étude était de déterminer l'influence du cadre de délivrance sur la réponse au traitement.

Méthode : Les personnes consécutivement assignées à un traitement par buprénorphine haut dosage ont été réparties suivant trois groupes distingués par le cadre de délivrance : délivrance quotidienne avec prise sur place pendant six mois (groupe 1), trois mois (groupe 2) ou quelques semaines (groupe 3). Après six mois était évalué le pourcentage d'urines positives pour les opiacés et la rétention.

Résultats : 155 sujets ont été inclus. Le pourcentage d'urines positives n'était pas différent entre les groupes. En revanche, la rétention était très différente : les groupes 2 et 3 ayant une rétention de 65 et 46 % respectivement, alors qu'elle était de 80 % dans le groupe 1.

Discussion : Les modalités de délivrance des groupes 2 et 3 étaient moins contraignantes et ont été développées dans l'intention de faire accéder au traitement des personnes dont il était estimé qu'elles ne pouvaient pas accepter les modalités du groupe 1. Cependant, la faible rétention observée réduit l'avantage hypothétique de ce groupe. Pour expliquer cette différence, nous émettons l'hypothèse que les modalités de délivrance du groupe 1 impliquent plus de contact relationnel. C'est par cette action psychothérapeutique et sociale que la rétention serait meilleure.

Introduction

La possibilité de traitement des sujets dépendants des opiacés par agoniste opiacé est une réalité en France depuis 1996 (1). De ce point de vue, la France était en retard par rapport aux autres pays comparables dans le monde et en Europe (2, 3, 4).

Actuellement, toutefois, l'offre de ce type de traitement en France est très originale par rapport à celles des autres pays (5, 6). En effet, dans la plupart des pays, largement plus de la moitié des traitements agonistes opiacés sont délivrés par des spécialistes et en centre de soins, et l'agent pharmacologique le plus utilisé est la méthadone. En France, près de neuf/dixièmes des traitements sont mis en place et suivis par des médecins non spécialistes, le plus souvent des médecins généralistes de ville, et l'agent pharmacologique le plus utilisé est la buprénorphine haut dosage. La faisabilité, par le médecin non spécialiste, d'une prise en charge efficace de patients toxicomanes reste cependant controversée (7). Parmi les différents points de discussion figurent particulièrement les conditions de délivrance. Quand un traitement dont l'efficacité a été mise en évidence existe, on doit se préoccuper de deux points : permettre au plus grand nombre de ceux qui relèvent de ce traitement de pouvoir y accéder ; permettre à ceux qui bénéficient de ce traitement de

Les données de la recherche rapportées ici l'ont été dans des études dont 90 % du financement a été assuré par le ministère de la Recherche (MESR-94V 0269 à M. Auriacombe) et le ministère de la Santé (PHRC-1994 à J. Tignol) et 10 % par des donations du laboratoire Schering-Plough (donation pour la recherche, 1995-97 à M. Auriacombe).

* Laboratoire de psychopathologie et d'épidémiologie psychiatrique, jeune équipe n°JE123, université Victor-Segalen, Bordeaux 2, et Institut fédératif de recherche en santé publique, INSERM-IFR n° 99.

Laboratoire de psychiatrie, université Victor-Segalen, Bordeaux 2, et Institut fédératif de recherche biomédicale en neurosciences cliniques et expérimentales, INSERM-IFR n° 8 et CNRS-FR n° 13.

Unité de soins d'addictologie, service universitaire de psychiatrie, CHU de Bordeaux, et centre hospitalier Charles-Perrons, Bordeaux, France.

Mis au suivi
Mis au suivi

le recevoir dans les conditions optimales de sécurité et d'efficacité.

Dans le cas particulier de la buprénorphine haut dosage, la question est de savoir si le cadre de délivrance en pharmacie de ville influence le traitement (8). En effet, ce cadre peut être très variable, la délivrance pouvant être soit très contrôlée (délivrance quotidienne et prise sur place), soit pas contrôlée du tout (28 jours de traitement consécutifs mis à disposition en une seule fois).

L'objectif de ce travail était d'examiner l'influence de différents cadres de délivrance sur la rétention en traitement.

Méthode

Les données présentées ici sont issues de l'analyse intermédiaire d'une étude en cours. Il s'agit d'un suivi prospectif systématique qui a été mis en place dès 1992, avec comme objectif général d'examiner les différents facteurs qui participent à l'évolution du comportement de dépendance dans différentes populations et en particulier dans des groupes de populations traitées (9, 10).

Comme habituellement lors d'un suivi de cohorte (les sujets inclus sont évalués une première fois, ici à l'occasion d'une demande de traitement), puis sont évalués systématiquement en fonction du temps. Tous les sujets consécutifs sont à l'étude sollicités systématiquement pour participer à l'étude. Les variables étudiées sont multiples : psychopathologiques, comportementales, biologiques. Cette recherche doit pouvoir répondre à des questions diverses portant sur l'influence de facteurs dépendant des traitements, des sujets et de l'environnement.

Pour l'analyse présente, nous avons pris l'ensemble des sujets venus solliciter un traitement de substitution et qui ont été orientés initialement vers une prise en charge par buprénorphine haut dosage. Pour les sujets inclus à l'occasion de cette dernière, trois modalités de délivrance du traitement étaient possibles. Dans le groupe 1, le traitement était délivré quotidiennement, sur place, pendant au moins six mois, et le patient n'avait pas de possibilité de modifier cette modalité. Dans le groupe 2, la délivrance quotidienne sur place imposée était de trois mois, et le patient avait une possibilité réduite de modifier ce cadre. Enfin, dans le groupe 3, la délivrance quotidienne sur place était de moins d'un mois

et le patient pouvait la modifier. Pour tous les patients, le traitement était délivré dans une pharmacie de ville. La pharmacie était sélectionnée par le patient. Cependant, le choix du groupe de délivrance n'était pas laissé à son initiative. Après six mois, les données sur la rétention en traitement, les dosages urinaires d'opiacés et la dose de buprénorphine haut dosage étaient recueillis.

Résultats

Parmi les 250 sujets inclus consécutivement depuis plus de six mois au 1^{er} octobre 1997, 155 avaient été traités par buprénorphine haut dosage à la suite de leur inclusion dans l'étude et affectés à l'une des trois modalités de cadre de délivrance (groupe 1 = 40 ; groupe 2 = 69 ; groupe 3 = 46). L'âge moyen, le sex-ratio et l'ancienneté de la toxicomanie ne sont pas significativement différents entre les groupes. Les taux de rétention, la dose moyenne de traitement et le taux moyen d'urines positives pour les opiacés après six mois de suivi sont présentés dans le **tableau** pour chaque groupe.

Il n'y a pas de différences significatives entre les pourcentages d'urines positives ou la dose de traitement. En revanche, il est intéressant d'observer qu'il y a une différence importante, significative, concernant la rétention. C'est le groupe qui a la délivrance quotidienne et la prise sur place du traitement la plus longue (groupe 1), qui a la rétention la plus élevée à six mois : 80 %, versus 65 et 46 % pour les deux autres groupes (groupes 2 et 3).

Discussion

Il est remarquable que, pour l'ensemble des patients des trois groupes, il existe une réduction significative du pourcentage d'urines positives pour les opiacés entre 22 et 14 % d'urines positives à six mois, c'est-à-dire que 78 à 86 % des sujets étaient abstinents d'opiacé, objectif principal du traitement dans le cadre de cette étude. En revanche, dans le cadre des trois modalités de délivrance de la buprénorphine haut dosage en pharmacie de ville, il existe une importante différence entre les groupes en ce qui concerne la rétention. Le groupe pour qui le traitement était offert dans le cadre le plus contrôlé (groupe 1) présente

la meilleure rétention après six mois : 80 %. Lorsqu'un traitement est mis en place, on cherche à ce que ce soit dans les conditions les plus acceptables pour les patients, afin qu'ils puissent le suivre le temps suffisant pour en bénéficier. Il paraît donc a priori avantageux d'obtenir une meilleure rétention.

Comment la délivrance quotidienne sur place prolongée permet-elle d'y parvenir ? Les conditions de délivrance du traitement peuvent agir sur la rétention à six mois au niveau de deux points d'impact :

- 1) l'admission (acceptation du traitement) ;
- 2) le suivi (persistance en traitement).

Impact au niveau de l'admission. On pose a priori que les patients qui acceptent le plus de contraintes au démarrage du traitement sont plus coopérants et restent plus longtemps en traitement. Mais comment procéder avec ceux qui n'accepteraient pas ce cadre et, en conséquence, seraient exclus des soins ? Pour eux, il faut bien imaginer un cadre différent, dans lequel la délivrance quotidienne est exigée pour un temps beaucoup plus court ou éventuellement inexistant. Ce cadre-là permettrait, a priori, d'admettre en traitement plus de patients, plus facilement, et notamment ceux-ci.

Cependant, d'après les résultats de notre étude, encore plus de la moitié des patients admis dans ce cadre plus acceptable quittent le traitement rapidement. L'intérêt d'un tel cadre est alors remis en question. L'objectif ne peut pas être uniquement d'admettre le plus possible de patients en traitement, mais de faire en sorte que le plus possible de patients puissent les suivre suffisamment longtemps. Ainsi, le résultat remarquable n'est pas que les patients acceptant la délivrance quotidienne avec prise sur place prolongée suivent bien leur traitement, mais que les patients admis dans un cadre apparemment moins contraignant et donc plus facilement acceptable (la délivrance quotidienne avec prise sur place n'est pas offerte systématiquement) restent moins en traitement et donc, vraisemblablement, ont moins de chances d'en bénéficier. Dans cette perspective, il aurait été possible que certains des patients du groupe 3, ayant abandonné le traitement, restent en traitement s'ils avaient été admis initialement dans le groupe 1.

Impact au niveau du suivi. La délivrance quotidienne avec prise sur place de façon prolongée impose des contacts fréquents



Tableau. Résultats de suivis après six mois d'admission en traitement.

Cadre de délivrance	Rétention*	% urines positives	Dose buprénorphine mg/j
Groupe 1 n = 40	80 %	14 %	7,9
Groupe 2 n = 69	65 %	22 %	8,7
Groupe 3 n = 46	46 %	18 %	8,5

* Rétention dans la recherche.

La délivrance se fait en pharmacie de ville, le suivi en consultations.

Groupe 1 : délivrance quotidienne et prise sur place pendant plus de six mois.

Groupe 2 : délivrance quotidienne et prise sur place pendant plus de trois mois.

Groupe 3 : délivrance quotidienne et prise sur place pendant moins de un mois.

avec le personnel de la pharmacie. Le patient retire un bénéfice de ces contacts répétés qui ont valeur psychothérapique. Il se produit des phénomènes relationnels favorables (relation psychothérapique) qui peuvent expliquer la meilleure rétention du groupe qui se trouve en situation imposée de contacts relationnels quotidiens, notamment en augmentant et en maintenant suffisamment élevée la motivation du patient. Il est peut-être plus facile de maintenir sa motivation 24 heures, jusqu'à la prochaine visite à la pharmacie, que d'une semaine sur l'autre, jusqu'à la prochaine consultation. Les contacts fréquents entre le patient et le personnel de la pharmacie peuvent aussi avoir un impact sur la motivation du personnel à s'occuper du patient. La plus grande implication du personnel de la pharmacie, imposée par la délivrance quotidienne avec prise sur place prolongée, est donc, peut-être, un facteur important influençant le maintien en traitement des patients.

Ainsi, l'hypothèse que nous proposons pour expliquer les résultats de cette étude est que, si les patients du groupe 1 restent plus longtemps en traitement que ceux du groupe 3, c'est parce qu'ils bénéficient de contacts plus nombreux et non parce qu'ils seraient autosélectionnés, les patients n'ayant pas participé au choix du groupe d'assignation. De plus, la visite quotidienne peut aussi permettre aux personnels de santé de plus s'impliquer dans le traitement de ces patients, ce qui pourrait aussi favoriser la rétention. Notre étude ne permet pas de démontrer cette hypothèse. Cependant, il a déjà été montré dans une étude rando-

misée (11) que "la quantité" de services psychosociaux "fournie", et tout particulièrement le nombre d'entretiens effectués, avait un réel impact sur la réponse des patients au traitement et aussi de façon majeure la rétention. Cette étude portait cependant sur des patients traités par méthadone en centres spécialisés.

Conclusion

Quelles sont donc les conditions de cadre optimales pour un traitement par buprénorphine haut dosage en médecine ambulatoire ? La réponse est : celles qui permettent au plus grand nombre de patients possible de rester en traitement le temps nécessaire à l'obtention de la plus grande efficacité. Mais aussi celles qui encouragent les acteurs de santé à continuer à s'occuper suffisamment des patients.

Dans cette perspective, et à partir des données de notre étude, la question des modalités optimales de traitement pour obtenir une meilleure rétention se pose. Une délivrance quotidienne prolongée en pharmacie lors de la mise en place du traitement permettrait aux patients d'en retirer un meilleur bénéfice.

La question clinique importante serait alors de pouvoir faire accepter les conditions optimales de traitement au plus grand nombre de patients. ■

Références bibliographiques

1. Circulaires ministérielles n° 96/239 du 3 avril 1996 relatives aux orientations

dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes en 1996. Ministère des Affaires sociales ; 1996.

2. Reisinger M. Trends in substitution treatment in Europe. *Research and Clinical Forums* 1997 ; 19 : 9-15.

3. Reisinger M. Aids and drug addiction in the EC. *Commission of the European Communities* ; 1992.

4. Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M. Reviewing current practice in drug substitution treatment in Europe (CT.98 DR.10). *Lisbonn : EMCDDA ; 1999 : 130.*

5. Tignol J, Daulouède J, Auriacombe M, de Ducla M. Utilisation de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement des toxicomanes aux opiacés en médecine de ville. *Perspectives psychiatriques* 1998 ; 37 : 370-8.

6. Auriacombe M. Overview on substitution treatment for heroin users in France. In : Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M ed. *Reviewing current practice in drug substitution treatment in Europe (CT.98 DR.10).* *Lisbonn : EMCDDA ; 1999 : 61-8.*

7. Morel A. Et pour qui me prend-on ? Le généraliste perçu par l'intervenant en toxicomanie. In : *Collectif national des médecins généralistes et toxicomanies ed. Le généraliste et les toxicomanes : vous avez dit relais, partenariat ? (3^e colloque national, 1990).* *Tour de Faure : Les ateliers du Causse ; 1991 : 75-92.*

8. Auriacombe M, Tignol J. Buprénorphine et traitement de substitution en médecine de ville. Est-ce possible ? À quelles conditions ? *Dependance* 1995 ; 9 : 14-6.

9. Franques P, Auriacombe M, Martin C, Grabot D, Cornish J, Tignol J. Predicting which patients do well on methadone maintenance. *National institute on drug abuse research monograph* 1996 ; 162 : 8.

10. Auriacombe M, Franques P, Bertorelle V, Tignol J. Use of buprenorphine for substitution treatment : a French experience in Bordeaux and Bayonne. *Research and Clinical Forums* 1997 ; 19 : 47-50.

11. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Journal of the American Medical Association* 1993 ; 269 : 1953-9.