

L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ASSISTÉ PAR DIACÉTYLMORPHINE (HÉROÏNE PHARMACEUTIQUE) À L'ÉTRANGER

I. DEMARET (1), A. LEMAÎTRE (2), M. ANSSEAU (3)

RESUME : En préalable au projet belge TADAM (un essai clinique de traitement assisté par diacétylmorphine), notre équipe de recherche a étudié les essais cliniques réalisés à l'étranger. Depuis 1994, six études contrôlées randomisées ont été développées sur le même modèle de traitement par diacétylmorphine. Chacune de ces études a conclu à l'efficacité supérieure de ce traitement par rapport au traitement par méthadone. Sur base de ces études, nous avons cherché à définir les principaux effets positifs de ce traitement pour les patients.

Les améliorations se sont manifestées après au moins six mois au niveau de la consommation d'héroïne de rue, de la santé (physique et mentale) et du comportement délinquant. A plus long terme, les patients ont montré des améliorations limitées au niveau social. Néanmoins, compte tenu de son coût élevé, ce traitement devrait rester un traitement de deuxième ligne pour le groupe cible spécifique des personnes sévèrement dépendantes de l'héroïne qui continuent à consommer de l'héroïne de rue quotidiennement malgré un traitement par méthadone.

MOTS-CLÉS : *Traitement assisté par diacétylmorphine - Efficacité - Assuétude - Substitution*

EFFICACY OF THE TREATMENT ASSISTED BY DIACETYLMORPHINE (PHARMACEUTICAL HEROIN)

SUMMARY : Before implementing the TADAM project in Belgium (a heroin-assisted treatment trial), our research team studied the trials in other countries. Since 1994, six randomised controlled trials have been developed using the same treatment model of heroin-assisted treatment (HAT). Each trial concluded that HAT had more efficacy than methadone treatment. We analysed those trials in order to find on which levels patients in a HAT treatment are expected to improve. Improvements appeared after at least six months on the level of street heroin use, (physical and mental) health and criminal behaviour. In the longer term, the continuation of treatment had positive but limited effects on the social level. Due to his higher cost, this treatment should remain a second-line treatment for this special target group: severe heroin addicts, using continuously street heroin in spite of a methadone treatment.

KEYWORDS: *Heroin-assisted treatment - Efficacy - Addiction - Substitution*

INTRODUCTION

Dans les pays de l'Union Européenne, le taux de consommateurs problématiques d'opiacés varie de 1 à 5 pour 1.000 habitants entre 15 et 64 ans (1). Même si ce taux est faible par rapport à l'usage problématique d'autres drogues, la dépendance à l'héroïne de rue reste un problème préoccupant de santé publique. En effet, au niveau individuel, la consommation régulière d'héroïne de rue est corrélée à de nombreux problèmes au niveau physique, mental et social (2). L'assuétude à l'héroïne, comme l'assuétude à l'alcool, au tabac, à la cocaïne ou au cannabis, peut devenir une maladie chronique, «a chronic, relapsing disorder» (3-4). Même si certaines personnes dépendantes arrivent à une abstinence durable, cette assuétude est parfois comparée au diabète pour sa durée et celle de son traitement (5). Au niveau sociétal, la consommation régulière d'héroïne de rue peut avoir des conséquences négatives via la propagation du HIV, de l'hépatite C et du coût entraîné par les problè-

mes de santé et par les difficultés sociales fréquentes de ces consommateurs (6-7).

Le traitement de substitution (par méthadone ou buprénorphine) reste une réponse efficace pour diminuer la consommation d'opiacés illicites chez les patients dépendants (2, 4, 8). Ce traitement permet de réduire la mortalité des personnes dépendantes de l'héroïne, leur implication dans un milieu de consommateurs de drogues et leurs comportements à risque (injection, partage de seringues et de matériel d'injection) et donc la propagation de maladies infectieuses comme le HIV et de l'hépatite C (9). Le traitement par méthadone est d'ailleurs considéré comme le traitement de première ligne le plus efficace pour la dépendance aux opiacés (4).

Cependant, l'accessibilité et la disponibilité des traitements de substitution en Europe de l'Ouest (10) n'empêchent pas une partie des personnes sévèrement dépendantes de continuer à consommer de l'héroïne de façon quotidienne.

Pour ces personnes, depuis 1994, six pays ont expérimenté le traitement par diacétylmorphine (héroïne pharmaceutique) : la Suisse (11), les Pays-Bas (12), l'Espagne (13), l'Allemagne (14), le Canada (15) et le Royaume-Uni (16). Dans chacun de ces pays, le traitement expérimental consistait à prescrire et administrer de la diacétylmorphine (héroïne pharmaceutique) dans un centre ambulatoire, spécifiquement destiné à ce traitement. Le médecin prescrit une dose de diacétylmorphine

(1) Doctorante, Service de Psychiatrie et Institut des Sciences Humaines et Sociales, Université de Liège.

(2) Professeur, Institut des Sciences Humaines et Sociales, Criminologie, Université de Liège.

(3) Professeur, Chef de Service, Service de Psychiatrie, Université de Liège, CHU de Liège.

que le patient s'administre dans le centre quotidiennement (jusqu'à deux ou trois fois par jour) sous la surveillance d'une équipe d'infirmiers. Le patient est surveillé par l'équipe avant le traitement (pour vérifier s'il est en état de recevoir la dose prévue sans risque), pendant et après l'administration (pour intervenir en cas de malaise).

A l'exception du Canada (17), le traitement par diacétylmorphine s'est poursuivi après les essais cliniques. Ainsi, en Suisse, un référendum en novembre 2008 a renforcé la légalité de la prescription de diacétylmorphine. Aux Pays-Bas, l'utilisation de diacétylmorphine sous forme injectable et inhalable est légale depuis 2006. En Espagne, les patients ont continué à recevoir de la diacétylmorphine pour un usage compassionnel (18). En Allemagne, la prescription de diacétylmorphine a été légalisée en mai 2009 tandis qu'au Royaume-Uni, la prescription de diacétylmorphine en injection pour les personnes dépendantes aux opiacés est légale depuis les années 20 (19). En outre, le Danemark vient de débiter un traitement par diacétylmorphine en 2010 sans passer par un essai clinique. Actuellement, ce traitement est accessible dans six pays européens.

En Belgique, le Gouvernement fédéral a décidé de subventionner un nouveau traitement assisté par diacétylmorphine. La Ville de Liège, qui connaît un taux important de personnes dépendantes de l'héroïne de rue, s'est proposée pour tester ce nouveau traitement. Ce projet pilote, appelé TADAM, devrait débiter à Liège en 2010.

Notre équipe de recherche a été chargée par la Ministre de la Santé publique de l'évaluation du projet TADAM. Dans ce cadre, nous avons étudié l'efficacité des traitements par diacétylmorphine

à l'étranger. Sur base des six études réalisées ces 15 dernières années, nous avons déterminé quelles améliorations un patient pouvait attendre de ce nouveau traitement à moyen terme (de 6 à 12 mois) et à plus long terme (après 18 mois).

MÉTHODE

Notre étude s'est basée d'abord sur les six dernières études contrôlées randomisées (11-16) parce qu'elles ont été développées sur le même modèle de traitement créé en Suisse en 1994 (6). A titre de comparaison, des éléments de la méthode utilisée dans l'essai clinique belge ont été ajoutés dans les premiers tableaux.

Nous avons également étudié des rapports de recherche publiés par les équipes de ces études contrôlées randomisées (20, 21) ainsi que les résultats d'autres recherches réalisées sur les patients en traitement par diacétylmorphine, après les essais cliniques.

RÉSULTATS

MODALITÉS D'ÉVALUATION UTILISÉES DANS LES ÉTUDES

Au total, ces six études ont inclus 2.055 patients traités sur 20 sites différents dans six pays : Suisse, Pays-Bas, Espagne, Allemagne, Canada et Royaume-Uni (Tableau I).

Dans toutes ces études, le traitement expérimental était semblable (Tableau II).

L'expérience des Pays-Bas a inclus la possibilité de prendre de la diacétylmorphine par inhalation (n=375) et a rendu obligatoire un

TABLEAU I. MODALITÉS DES ÉVALUATIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

	Suisse	Pays-Bas	Espagne	Allemagne	Canada	Royaume-Uni	Belgique
Nombre de patients prévus	80	-	240	-	470	150	200
Nombre de patients inclus	51	549	62	1.015	251	127	-
Nombre de sites	1	6	1	7	2	3	1
Durée du traitement dans l'étude (en mois)	6	12	9	12	12	6	12
Evaluateurs externes	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Analyse en intention de traiter	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
ASI (ou EuropASI)	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
SCL-90-R	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
MAP-HSS ou OTI	Non	MAP-HSS	OTI	OTI	MAP-HSS	OTI	MAP-HSS
Groupe contrôle en traitement par méthadone	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Groupe contrôle : optimisation de la dose de méthadone	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
«-» Non spécifié dans les publications							

TABLEAU II. MODALITÉS DU TRAITEMENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES

	Suisse	Pays-Bas	Espagne	Allemagne	Canada	Royaume-Uni	Belgique
Nombre maximum de visites par jour	3	3	2	3	3	2	3
Nombre de jours par semaine	7	7	7	7	7	7	7
Administration : dans le centre sous supervision de l'équipe médicale	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Mode d'administration	Injection	Injection ou inhalation	Injection	Injection	Injection	Injection	Injection ou inhalation
Dose maximum par jour	-	1.000 mg	-	1.000 mg	1.000 mg	900 mg	1.000 mg
Co-prescription de méthadone	Possible	Obligatoire	Possible	Possible	Possible	Conseillée	Possible
«-» Non spécifié dans les publications							

supplément d'au moins 60 mg de méthadone par jour pour les patients en traitement par diacétylmorphine. L'inhalation de diacétylmorphine était la seule alternative à l'injection qui ait été testée (12, 22). En Suisse, les comprimés de diacétylmorphine ont été testés de façon concluante (23), mais il n'y a pas eu d'étude contrôlée randomisée et ils n'ont pas été comparés à la méthadone. Le traitement par diacétylmorphine a également été comparé à deux opioïdes injectables : l'hydromorphone au Canada et la méthadone dans l'étude du Royaume-Uni (12, 22, 23).

Les principales modalités des évaluations étaient similaires (Tableau I), sauf en Suisse où l'étude contrôlée randomisée ne comportait ni évaluateur distinct de l'équipe médicale, ni groupe contrôle en traitement par méthadone, ni questionnaires standardisés. Selon l'analyse dite en intention de traiter, tous les patients étaient évalués avant la randomisation, pendant et à la fin de l'étude, même s'ils avaient arrêté le traitement de départ. L'analyse des résultats consistait à comparer le pourcentage de répondeurs dans chaque groupe (diacétylmorphine *versus* méthadone). Les critères déterminant si un patient était répondeur différaient selon les études. Certaines recherches ont d'ailleurs critiqué la comparabilité de ces méthodes (2, 6, 24, 25) ainsi que le fait que la plupart des résultats étaient basés sur des données auto-reportées (16).

LE GROUPE CIBLE

Les critères d'inclusion des différentes études étaient destinés à recruter le même groupe cible, c'est-à-dire des personnes dépendant de l'héroïne depuis plusieurs années, qui ont essayé d'autres traitements pour l'addiction mais qui continuaient à consommer de l'héroïne de rue de façon quotidienne (Tableau III). La majorité des patients (n=1.476) n'étaient inclus que

s'ils étaient ou avaient déjà été en traitement par méthadone. Plus de la moitié des patients (n=1.163) étaient en traitement par méthadone depuis au moins six mois au moment de l'inclusion. Au contraire, dans une branche de l'étude allemande et dans l'étude canadienne, les patients n'étaient inclus que s'ils n'avaient pas été en traitement pour un problème d'addiction depuis au moins six mois (n=779). Selon Oviedo-Joekes (26), les expérimentations (la dernière étude du Royaume-Uni n'était pas comprise dans cette analyse) ont inclus des patients aux caractéristiques semblables, c'est-à-dire des personnes dépendantes depuis des années de l'héroïne, âgées en moyenne de 35 à 40 ans, insuffisamment traitées, avec des problèmes de santé importants, un faible taux d'emploi, des logements précaires et un taux élevé d'activités illégales. Contrairement à la peur de l'effet «honey-pot», au moins quatre études ont inclus moins de patients que prévus (11, 13, 16, 17, 27).

RÉSULTATS DES ÉTUDES CONTRÔLÉES RANDOMISÉES

En Suisse (11), les patients du groupe expérimental ont montré une amélioration supérieure au niveau de leur consommation d'héroïne de rue et de benzodiazépines, de leur santé mentale, de leur fonctionnement social et des faits délinquants liés aux drogues.

Aux Pays-Bas (12), un nombre significativement supérieur de patients du groupe expérimental (50% *versus* 27% pour la branche inhalation et 56% *versus* 31% pour la branche injection) ont répondu au critère d'efficacité : ils ont montré une amélioration au niveau de la santé physique et/ou mentale et/ou au niveau de l'implication dans le milieu des consommateurs de drogues, sans montrer de détérioration dans un de ces domaines et sans consommer plus

TABLEAU III. PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Critères d'inclusion	Suisse	Pays-Bas	Espagne	Allemagne	Canada	Royaume-Uni	Belgique
Age (années)	≥ 20	≥ 25	>18	≥ 23	≥ 25	≥ 18	≥ 20
Durée de la dépendance à l'héroïne	≥ 2 ans	≥ 5 ans	> 2 ans	≥ 5 ans	≥ 5 ans	(Injecteur depuis ≥ 3 ans)	≥ 5 ans
Fréquence de l'usage d'héroïne de rue	Quotidien	Quotidien (ou presque)	Continuel	Continuel	Quotidien	Quotidien (ou presque)	Quotidien (ou presque)
Mode d'administration	Injection	Injection (n=174) Inhalation (n=375)	Injection	Injection	Injection	Injection	Injection ou Inhalation
Problèmes de santé (physique ou mentale)	Requis	Requis	Requis	Requis	Pas nécessaire	Pas nécessaire	Requis
Situation par rapport au traitement par méthadone	Peu importe	Traitement depuis ≥ 6 mois	Peu importe	Traitement depuis ≥ 6 mois (n=487) Pas de traitement depuis ≥ 6 mois (n=528)	Pas de traitement depuis ≥ 6 mois	Traitement depuis ≥ 6 mois	Peu importe
Précédent traitement par méthadone	Pas nécessaire	Requis	Requis	Requis (n=487)	Requis	Requis	Requis

de cocaïne ou d'amphétamines. Par contre, en ce qui concerne la rétention dans le traitement, le groupe contrôle a montré des résultats supérieurs (87% *versus* 68% pour la branche inhalation et 85% *versus* 72% pour la branche injection). Le mode de consommation de la diacétylmorphine (par injection ou par inhalation) n'a pas eu d'influence détectable sur les résultats.

En Espagne (13), les patients du groupe expérimental ont montré une amélioration supérieure de leur situation par rapport aux patients du groupe contrôle au niveau de leur santé physique, de leurs problèmes de drogues (l'article est peu explicite à ce niveau) et de la réduction des comportements à risque.

En Allemagne (14), un nombre significativement supérieur de patients dans le groupe en traitement par diacétylmorphine a répondu aux deux critères d'efficacité primaires, c'est-à-dire une amélioration de la santé physique et/ou mentale sans détérioration dans l'autre domaine (80% *versus* 74%) et une réduction de l'usage d'héroïne de rue sans augmentation de la consommation de cocaïne (69% *versus* 55%). Ces critères étaient analysés séparément. Les patients du groupe expérimental ont également montré un taux de rétention plus élevé que dans le groupe contrôle (67% *versus* 40%). L'étude a recruté deux groupes de patients :

un groupe qui était en traitement par méthadone depuis six mois au moins (n=487) et un groupe sans traitement pour leur addiction depuis au moins six mois (n=528). Il n'y a pas eu de différence significative entre ces deux groupes.

Au Canada (15) où le critère d'efficacité primaire était basé sur la rétention en traitement, les patients du groupe expérimental ont montré un taux de rétention supérieur au groupe contrôle. Ce groupe a aussi montré une amélioration supérieure au niveau de la diminution de l'usage d'héroïne de rue ou de la criminalité (67% *versus* 48%). Les résultats du groupe qui recevait de l'hydro-morphone injectable étaient semblables à ceux du groupe expérimental (28).

Au Royaume-Uni (16), les analyses d'urine ont montré une diminution de la consommation d'héroïne de rue plus importante chez les patients recevant de la diacétylmorphine. La rétention était plus élevée dans les groupes recevant un produit injectable (diacétylmorphine ou méthadone) que dans le groupe recevant de la méthadone orale (88% et 81% *versus* 69%).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients avaient une plus grande probabilité de présenter des convulsions ou des problèmes de dépression respiratoire lors du traitement par

diacétylmorphine qu'en étant en traitement par méthadone (2, 14, 15). Dans l'étude des Pays-Bas cependant, le nombre d'effets indésirables dans le groupe expérimental n'a pas dépassé celui du groupe contrôle, peut-être à cause de la dose de méthadone obligatoire de 60 mg par jour (14).

EFFETS À PLUS LONG TERME

Dans ces essais cliniques, l'efficacité supérieure du traitement par diacétylmorphine était déjà visible après six mois de traitement (12, 14-16). Les études contrôlées randomisées duraient 12 mois au maximum mais, à plus long terme, d'autres études ont révélé que les améliorations se maintenaient sur le plan de la santé, de la consommation de drogues (héroïne de rue et cocaïne) et au niveau des faits délinquants (29-31). Ainsi, en Allemagne, après le 24^e mois de traitement, les améliorations en termes de mortalité et d'usage de l'héroïne de rue se sont maintenues et des améliorations au niveau social (logement, emploi et contacts sociaux hors du milieu des personnes consommatrices de drogues) se sont manifestées. Ces améliorations n'avaient pas été détectées avant le 12^e mois, sans doute parce que les évolutions au niveau social apparaissent après un plus long délai (32). Aux Pays-Bas, quatre ans après leur entrée en traitement, les patients avaient stabilisé leur condition et continuaient à montrer des améliorations au niveau de la consommation d'héroïne de rue et de cocaïne (33). D'après une étude de cohorte suisse, incluant des patients en traitement par diacétylmorphine entre 1994 et 2000, plus un patient restait longtemps en traitement par diacétylmorphine, plus il était probable qu'il quitte son traitement pour aller vers un traitement orienté vers l'abstinence (31). Cependant, même sur le long terme, les améliorations de la situation des patients étaient limitées au niveau social. Ainsi, dans une autre étude suisse (34) réalisée sur des patients six ans après leur entrée dans un traite-

ment par diacétylmorphine, les patients ont montré des améliorations par rapport à leur situation lors de leur entrée en traitement : ils utilisaient moins d'héroïne de rue, de cocaïne ou de benzodiazépines, avaient moins de revenus illégaux, de comportements délinquants et moins de contacts avec des consommateurs de drogues. Par contre, ces patients n'ont pas montré d'augmentation au niveau de leur taux d'emploi ou des contacts sociaux avec des personnes non consommatrices de drogues. Quarante pour cent des patients interrogés suivaient toujours un traitement par diacétylmorphine.

DISCUSSION

Chaque étude a conclu à l'efficacité supérieure du traitement assisté par diacétylmorphine. Cependant, cette efficacité n'a été démontrée que pour un groupe cible particulier : des personnes dépendant de l'héroïne depuis plusieurs années qui consommaient quotidiennement de l'héroïne de rue malgré une ou plusieurs tentatives de traitement par méthadone. Il s'agit de patients pour qui l'assuétude à l'héroïne est devenue une maladie chronique nécessitant un traitement de plusieurs mois au minimum et souvent de plusieurs années.

Pour ces patients, ce traitement a montré une efficacité dans trois domaines : l'amélioration de la santé (physique et mentale), la réduction de la consommation d'héroïne de rue et la diminution des faits délinquants (Tableau IV). Cependant, peu d'améliorations ont été notées au niveau du taux d'emploi, ce qui pourrait s'expliquer par l'âge moyen de ces patients (entre 35 et 40 ans) (26), leur mauvaise santé, leur passé judiciaire et leur manque d'expérience professionnelle. Le taux de rétention dans le traitement par diacétylmorphine (environ 70%) était élevé et variait peu à travers les diverses études.

TABLEAU IV. PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Supériorité du groupe expérimental <i>versus</i> groupe contrôle	Suisse	Pays-Bas	Espagne	Allemagne	Canada	Royaume-Uni
Rétention en traitement	-	Non	Pas significatif	Oui	Oui	Oui
Diminution de la consommation d'héroïne de rue	Oui	-	Oui	Oui	Oui	Oui
Amélioration de la santé (physique ou mentale)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-
Diminution des faits délinquants	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-
Effets indésirables	Non	Pas significatif	Oui	Oui	Oui	Oui
«-» Non spécifié dans les publications						

Si ce traitement présente plus de risque d'effets indésirables, ce risque pourrait être réduit avec l'inhalation, ce mode d'administration étant plus lent et plus facile à contrôler par le patient (22). Une étude Suisse a cependant montré que le taux de mortalité des patients en traitement par diacétylmorphine était moins élevé que celui des personnes dépendantes hors traitement ou en traitement par méthadone (35).

Les méthodes utilisées dans les études contrôlées randomisées ainsi que la comparabilité de celles-ci ont été critiquées (6, 16, 36). Une des raisons de cette absence de comparabilité est que chaque nouvelle étude a cherché à apporter des améliorations méthodologiques par rapport aux études précédentes. Ainsi, dans l'étude des Pays-Bas, le groupe contrôle recevait un traitement par méthadone (au lieu de recevoir un traitement de leur choix comme dans l'étude suisse) et, pour s'assurer que les patients inclus étaient en échec avec les traitements existants, tous les patients devaient être en traitement par méthadone depuis six mois et avoir reçu des doses quotidiennes de méthadone de minimum 50 mg. L'Espagne a également cherché à améliorer et à standardiser le traitement du groupe contrôle en optimisant les doses de méthadone pour s'assurer que l'efficacité supérieure du traitement par diacétylmorphine n'était pas due indirectement à un sous-dosage de la méthadone dans les groupes contrôle. L'Allemagne a repris ces améliorations mais en ajoutant un traitement psychosocial standardisé pour tous les patients de l'étude. Cette étude a également comparé deux groupes de patients : ceux en traitement par méthadone depuis six mois et ceux qui, au contraire, n'étaient pas en traitement depuis six mois. La dernière étude au Royaume-Uni, qui a également mis l'accent sur la similitude des traitements comparés, a ajouté un deuxième groupe contrôle recevant de la méthadone injectable et a renforcé l'objectivation du critère d'efficacité primaire (la diminution de l'héroïne de rue) en le basant sur des contrôles urinaires hebdomadaires. Néanmoins, malgré ces méthodes d'évaluation légèrement différentes, le traitement par diacétylmorphine était partout semblable : de la diacétylmorphine prescrite par un médecin, administrée plusieurs fois par jour, dans un centre spécifique uniquement, par injection ou inhalation et toujours sous la surveillance étroite d'une équipe d'infirmiers. A ce traitement était toujours associé un suivi psychosocial.

Malgré le coût plus important du traitement par diacétylmorphine (dû principalement à la charge salariale nécessitée par la supervision de l'administration plusieurs fois par jour), le rap-

port coût-bénéfice est meilleur au niveau sociétal pour le traitement par diacétylmorphine que pour le traitement par méthadone (7, 35). Cette efficacité (un rapport coût-bénéfice intéressant) du traitement s'explique notamment parce que le taux élevé de problèmes de santé et de délinquance dans ce groupe cible entraîne des coûts importants au niveau sociétal, quand ils ne sont pas correctement pris en charge.

CONCLUSION

Le traitement par diacétylmorphine vient compléter efficacement l'offre de traitement pour les personnes dépendantes de l'héroïne depuis plusieurs années, qui ont déjà essayé le traitement par méthadone et qui continuent à consommer de l'héroïne de rue quotidiennement ou presque. Cependant, le risque accru d'effets indésirables, et le coût plus élevé du traitement justifient la limitation de ce traitement à ce groupe cible particulier. Comme ce groupe est caractérisé notamment par ses échecs avec les traitements existants, le traitement par diacétylmorphine devrait rester un traitement de seconde ligne comme l'ont déjà recommandé plusieurs spécialistes (2, 6, 14, 37).

REMERCIEMENTS

Notre équipe de recherche est financée par la Ministre Fédérale des Affaires Sociales et de la Santé Publique pour l'évaluation du projet belge TADAM (un projet pilote de traitement assisté par diacétylmorphine).

Nous remercions la Ministre ainsi que Kurt Doms et Caroline Theisen, de la Cellule Drogues du Service Public Fédéral de la Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement qui sont en charge du suivi administratif de l'étude TADAM.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA].— Drug situation : opioid use and drug injection. Lisbon, 2009. <http://www.emcdda.europa.eu/stats09/pdufig1b>. Accessed: 2010-08-05. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5rkxgZrog>)
2. Lintzeris N.— Prescription of heroin for the management of heroin dependence : current status. *CNS Drugs*, 2009, **23**, 463-476.
3. Leshner AI.— Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 1997, **278**, 45-47
4. Van den Brink W, Haasen C.— Evidenced-based treatment of opioid-dependent patients. *Can J Psychiatry*, 2006, **51**, 635-646.

5. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, et al.— Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, 2000, **284**, 1689-1695.
6. Fischer B, Oviedo-Joekes E, Blanken P, et al.— Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *J Urban Health*, 2007, **84**, 552-562.
7. Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, et al.— Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*, 2005, **330**, 1297.
8. Farrell M, Ward J, Mattick R, et al.— Methadone maintenance treatment in opiate dependence : a review. *BMJ*, 1994, 309, 997-1001.
9. Rhodes T, Sarang A, Vickerman P, et al.— Policy resistance to harm reduction for drug users and potential effect of change. *BMJ*, 2010, **341**, c3439.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA].— Responding to drug problems : an overview. 2009. URL:<http://www.emcdda.europa.eu/situation/responding/3>. Accessed: 2010-10-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tT5RXq0z>).
11. Perneger TV, Giner F, del Rio M, et al.— Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ*, 1998, **317**, 13-18.
12. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, et al.— Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts : two randomised controlled trials. *BMJ*, 2003, **327**, 310.
13. March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, et al.— Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat*, 2006, **31**, 203-211.
14. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, et al.— Heroin-assisted treatment for opioid dependence : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2007, **191**, 55-62.
15. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al. — Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 777-786.
16. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, et al.— Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet*, 2010, **375**, 1885-1895.
17. Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Marsh DC, et al.— Scientific and political challenges in North America's first randomized controlled trial of heroin-assisted treatment for severe heroin addiction : rationale and design of the NAOMI study. *Clin Trials*, 2009, **6**, 261-271.
18. Oviedo-Joekes E, March JC, Romero M, et al.— The Andalusian trial on heroin-assisted treatment : a 2 year follow-up. *Drug Alcohol Rev*, 2010, **29**, 75-80.
19. Metrebian N, Carnwath Z, Mott J, et al.— Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom. *Drug Alcohol Rev*, 2006, **25**, 115-121.
20. Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts. — Medical co-prescription of heroin : two randomized controlled trials. Utrecht, the Netherlands, 2002, 180 pp. <http://www.ccbh.nl/NL/index.htm>
21. Naber D, Haasen C.— The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependend patients : A multi-centre, randomised, controlled treatment study. Hambourg, Germany, 2006, 167 pp. http://www.heroins-tudie.de/H-Report_P1_engl.pdf
22. Klous MG, Van den Brink W, Van Ree JM, et al.— Development of pharmaceutical heroin preparations for medical co-prescription to opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, 2005, **80**, 283-295.
23. Frick U, Rehm J, Kovacic S, et al.— A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction*, 2006, **101**, 1631-1639
24. Amato L, Davoli M, Perucci CA, et al.— An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies : available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*, 2005, **28**, 321-329.
25. Ferri M, Davoli M, Perucci CA.— Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals : a Cochrane systematic review of effectiveness. *J Subst Abuse Treat*, 2006, **30**, 63-72.
26. Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Brissette S, et al.— The North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) : profile of participants in North America's first trial of heroin-assisted treatment. *J Urban Health*, 2008, **85**, 812-825.
27. Lintzeris N, Strang J, Metrebian N, et al.— Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm Reduct J*, 2006, **3**, 28.
28. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, et al.— Double-blind injectable hydromorphone versus diacetylmorphine for the treatment of opioid dependence : a pilot study. *J Subst Abuse Treat*, 2010, **38**, 408-411.
29. Blattler R, Dobler-Mikola A, Steffen T, et al.— Decreasing intravenous cocaine use in opiate users treated with prescribed heroin. *Soz Präventivmed*, 2002, **47**, 24-32.
30. Brehmer C, Iten PX.— Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland - a review. *Forensic Sci Int*, 2001, **121**, 23-26.
31. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, et al.— Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*, 2001, **358**, 1417-1423.
32. Verthein U, Bonorden-Kleij K, Degkwitz P, et al.— Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction*, 2008, **103**, 960-966; discussion 967-968.
33. Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, et al.— Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction*, 2010, **105**, 300-308.
34. Guttinger F, Gschwend P, Schulte B, et al.— Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment : the results of a 6-year follow-up. *Eur Addict Res*, 2003, **9**, 73-79.
35. Rehm J, Frick U, Hartwig C, et al.— Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend*, 2005, **79**, 137-143.
36. Lintzeris N.— Commentary on Blanken et al. (2010): Long-term heroin-assisted treatment - some more questions and answers. *Addiction*, 2010, **105**, 309-310.
37. van den Brink W.— Heroin assisted treatment. *BMJ*, 2009, **339**, b4545.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme. I. Demaret, Boulevard du Rectorat 3 B31 (2/38) 4000 Liège. Belgique.
E-mail: isabelle.demaret@ulg.ac.be