



Groupe Pompidou

Groupe de coopération en matière de lutte
contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants

Strasbourg, 13 septembre 2001

P-PG/Treatment (2001) 4 rev

Traitements de substitution pour la dépendance aux opiacés : revue des faits et impact

Rapport de consultant préparé par
Michael Farrell, Linda R. Gowing, John Marsden and Robert L Ali

Introduction et aperçu de l'impact sur la santé publique et la société

Le traitement de la dépendance aux drogues a connu une forte expansion au cours des deux dernières décennies. La prise de conscience du coût de la dépendance aux drogues, y compris la dépendance à la nicotine pour la santé publique et pour la société est de plus en plus importante.

La tendance à recourir à une approche basée sur des faits établis pour évaluer les traitements actuels et nouveaux est forte. Il est nécessaire de mettre en place les structures au sein de la région Europe pour permettre une recherche de haute qualité et une évaluation des possibilités de traitement qui n'ont pas été encore évaluées jusqu'à présent.

En matière de traitement de la dépendance aux opiacés, les données sur les avantages de la pharmacothérapie de maintenance aux opiacés sont de plus en plus solides. L'offre de cette pharmacothérapie a été multipliée par trois dans l'Union Européenne et continuera certainement à augmenter. La plupart des pays utilisent la méthadone comme drogue principale pour le traitement de substitution mais la France utilise la buprénorphine comme agent principal.

La rentabilité de ce type de traitement a été bien démontrée par des faits établis. L'enquête nationale du Royaume-Uni sur les résultats de traitement (National Treatment Outcome Study) (NTORS) montre que chaque livre sterling dépensée pour le traitement permet d'économiser trois livres sur les seuls coûts liés à la justice pénale. Une étude américaine sur la rentabilité du traitement a également indiqué une rentabilité importante des approches de traitement. Il y a eu d'autres études portant sur la rentabilité du traitement de maintenance (Barnett *et al* 2000) qui s'attachent à mesurer les résultats en tant qu'années ajustées à la qualité (Quality Adjusted Years) afin de pouvoir comparer les différents types de traitement en matière d'abus de substances.

En termes d'indications spécifiques de traitement, il est clair que les personnes doivent répondre aux critères de dépendance aux opiacés et que certains pays ont des critères plus restrictifs que d'autres. Les indications d'usage autres que celles indiquées plus haut reposent sur des critères administratifs et non pas sur des faits établis par la pratique clinique. Un certain nombre de pays exige une durée minimale de dépendance aux opiacés avant de pouvoir commencer un traitement de substitution. Dans la pratique, la plupart des usagers se présentant à un service ont une longue histoire de dépendance aux drogues.

Il est nécessaire d'étendre les traitements au plus grand nombre possible d'individus afin que l'ensemble de la population dépendante aux opiacés en bénéficie. Les traitements doivent poursuivre leur développement afin de pouvoir être évalués et surveiller et établir des marqueurs pour évaluer leurs performances.

Impact sur la santé publique des traitements de substitution au sein de l'Union Européenne

L'offre de traitement de substitution a connu une expansion importante au sein de l'Union Européenne au cours de la dernière décennie (OEDT 2000). Un des facteurs déterminant de cette expansion a été la préoccupation autour du VIH et les efforts concernés de limiter l'expansion du VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse. Après un début d'épidémie, tout tend à prouver que l'infection VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse a été fortement maîtrisée au cours des cinq dernières années (OEDT 2000). Ceci n'est pas le fait d'un seul type d'intervention mais d'une large gamme de traitements parmi lesquels, les traitements de substitution ont joué un rôle important.

La plupart des pays de l'UE ont constaté une baisse dans le nombre de nouvelles infections et une baisse dans l'incidence de nouveaux cas de SIDA. Toutefois, la réduction de

l'incidence du SIDA peut être liée au développement de nouveaux agents de traitement anti-rétroviral. Il existe, dans l'ensemble, un consensus sur le fait que la large gamme d'interventions impliquant des approches en matière d'éducation, de prévention et de traitement, ont eu un impact sur les comportements à risques parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Des pays tels que l'Italie, l'Espagne, la France et l'Irlande, après une épidémie initiale de VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse, ont fait des progrès majeurs en matière de santé publique en réduisant la propagation du VIH parmi ce groupe d'usagers.

D'autres pays, tels que les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suède et le Danemark, ont eu de faibles taux d'HIV parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse et ont maintenu ces taux à un bas niveau.

Jusqu'à présent, il est possible de dire que l'enrayement de la propagation du VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse au sein de l'Union Européenne a été un des aspects les plus réussis de la politique actuelle en matière de drogues.

L'enrayement de l'hépatite et notamment l'hépatite C a, jusqu'à présent, été moins réussi et représente un défi majeur de santé publique pour la décennie à venir. On estime que la prévalence de base dans beaucoup de pays était très élevée et que ce virus semble être davantage transmissible pour une série de facteurs.

Un des autres défis clés pour la santé publique des populations a été la mortalité élevée associée à l'usage de drogues par voie intraveineuse et la dépendance aux opiacés. Les études font état d'une mortalité annuelle de 1-2% parmi cette population. Les faits prouvent bien que le traitement réduit de façon significative les taux de mortalité lorsqu'ils sont comparés à ceux de personnes n'étant pas en traitement et que le traitement de substitution a prouvé qu'il réduisait significativement la mortalité.

Il est difficile de démontrer ces faits au niveau de la population en raison des différences qui existent dans la collecte et l'enregistrement des décès entre pays. Récemment, la France (Auriacombe *et al* 2001) a fait état d'une chute importante dans les décès après l'introduction de la buprénorphine. Cette situation demande à être analysée plus en profondeur mais indique le rôle potentiellement important joué par la buprénorphine dans la mortalité liée aux opiacés.

Impact des traitements de substitution sur la société

Les traitements de substitution se sont développés dans le cadre de l'expansion générale de l'offre de traitement pour la dépendance aux opiacés. Ils ont notamment fait partie du développement des approches basées sur la communauté en matière de traitement. Un des défis les plus importants est de développer une approche intégrée pour les différents types de traitement afin de maintenir un suivi des soins à travers une série de soins différents et dans des contextes divers. Différents types de traitement devraient être conçus pour se compléter l'un l'autre et pour fournir une aide aux individus à différentes étapes de leur parcours de toxicomane.

Dans de nombreux Etats membres de l'UE, l'offre de traitement de réhabilitation en milieu résidentiel représente un élément important et également un élément pour lequel les sociétés ont choisi d'investir de façon substantielle en raison du potentiel même de réhabilitation. Cependant, en raison de l'ampleur croissante du problème dans la plupart des pays, il a été difficile de fournir un nombre suffisant de services résidentiels et d'autres types de services ont été développés. Un des rôles majeurs des services en milieu communautaire est de maintenir les individus en traitement et d'avoir un impact sur la dimension sociale et le bien-être physique et psychologique de l'individu et de promouvoir l'insertion et la stabilité sociale.

Le traitement de substitution représente un élément important des approches basées sur la communauté dans la mesure où il favorise le maintien en traitement et augmente le temps et la possibilité pour les individus d'aborder les questions importantes de logement, d'emploi, de situation financière et judiciaire tout en étant en traitement.

Au Royaume-Uni, des données à l'admission sur une étude de résultat à long terme montrent que les usagers ayant une poly-toxicomanie sévère ont tendance à intégrer des programmes de réhabilitation en milieu résidentiel. Utilisé comme indicateur indirect de résultat, l'usage quotidien d'opiacés parmi la cohorte de l'étude britannique NTORS, était tombé de 51% avant le traitement à 18% après 4-5 ans. L'usage quotidien d'opiacés était signalé parmi 62% du groupe communautaire avant le traitement mais après 4-5 ans, cet usage était tombé à plus de deux-tiers pour atteindre 20%.

La plupart des Etats membres de l'UE font état de taux élevés de dépendance aux opiacés parmi la population carcérale accompagnée de taux élevés de comportements à risques. Développer davantage les services de traitement de substitution en milieu carcéral dans plusieurs pays devient une nécessité. Les traitements de substitution en milieu carcéral varient fortement de ceux fournis en dehors de la prison dans beaucoup de pays.

L'impact social du traitement au sens large devrait être considéré dans le cadre de ses bénéfices apportés aux individus qui entrent en traitement tels que l'amélioration de la qualité et de la durée de vie de l'usager de drogues, l'amélioration de la qualité de vie de la famille des usagers de drogues, la réduction des dépenses liées à la justice pénale à travers une utilisation des fonds non plus pour la prison mais pour une large gamme de modalités. Lorsque les individus occupent un emploi rémunéré, les coûts de santé et de couverture sociale sont également diminués. De plus, les coûts du crime pour la victime diminuent et dans le cadre d'actions communautaires globales, il devient possible d'améliorer la qualité de l'environnement de certains quartiers dans lesquels la toxicomanie a porté préjudice à l'esprit communautaire et au capital que constitue la société.

Coût pour la justice pénale

Comme les paragraphes ci-dessus le démontrent, les coûts de la dépendance aux opiacés envers la société sont très importants. Entre le tiers et la moitié de la population carcérale est estimée être composée de personnes dépendantes aux opiacés. Une grande proportion des crimes pour vol est liée aux drogues et la réponse du système judiciaire entrave sa capacité à répondre à une gamme plus large de problèmes sociaux complexes.

Il est de plus en plus reconnu que le traitement de la dépendance aux opiacés à travers une gamme d'approches est rentable et doit être mené en collaboration étroite avec les autorités de justice pénale pour aboutir à un résultat efficace.

L'étude NTORS du Royaume-Uni a examiné les niveaux d'implication dans des activités criminelles et a fait part de niveaux très élevés avant l'entrée en traitement. Après un an, les taux de crimes pour vol avaient diminué environ de moitié à la fois pour les patients en milieu résidentiel et pour les patients sous méthadone. Ces améliorations se maintenaient lors des études de suivi après 2 ans et 4-5 ans, période où les taux d'implication dans une activité criminelle se situaient entre 20-28%. Ces diminutions représentaient d'après les estimations des économies considérables et il fut estimé que chaque livre sterling dépensée pour le traitement permettait d'économiser trois livres sur les coûts de la criminalité liée aux victimes et de diminuer la demande pesant sur le système judiciaire.

But du rapport

Le but de ce rapport est de résumer les recherches entreprises depuis 1995 à propos de l'évaluation des programmes de substitution et d'y inclure les travaux menés par les Etats membres du Groupe Pompidou. Ceci permettra également de décrire l'ensemble des expériences de cette approche du traitement au cours de la période de 1995 à nos jours.

A la demande du Conseil de l'Europe, les auteurs, sous la direction générale du Dr Michael Farrell, ont examiné les approches en matière de pharmacothérapie de la dépendance aux drogues, en s'attachant en particulier à la dépendance aux opiacés. Lors de la réunion de Paris en juin 2001 il fut décidé d'orienter cet examen de façon moins technique sur les traitements de maintenance pour la dépendance aux opiacés et de donner une vision large de l'impact social de ce type de traitement plus particulièrement en Europe.

Le terme «substitution» a été choisi et est devenu populaire en tant que description technique de la pharmacothérapie agoniste aux opiacés et pour d'autres formes de thérapie agoniste. Les auteurs sont d'avis qu'un «agoniste», un «antagoniste» ou une «thérapie mixte» ou une «thérapie de l'état de manque», sont des termes préférables dans la mesure où une telle thérapie reconnaît la nature pharmacologique et thérapeutique de l'intervention. Cependant, si l'on utilise le terme «substitution», il devrait être utilisé pour définir des médications qui ont certaines caractéristiques qui les rendent utiles pour les interventions thérapeutiques. Parmi celles-ci, avoir une tolérance croisée avec la drogue de dépendance qu'elle est destinée à traiter, avoir une durée d'action plus longue, ne pas être toxique pour les organes terminaux y compris le cerveau et qu'enfin cette médication fasse l'objet d'une licence en règle et qu'elle puisse être acceptée par la population utilisatrice.

Les termes «agoniste» et «antagoniste» sont souvent utilisés dans le rapport ; une drogue agoniste agit sur un récepteur pour opérer un changement positif et une drogue antagoniste agit sur le récepteur de façon inverse. Une drogue peut être un agoniste complet, un agoniste mixte ou un antagoniste complet et les propriétés de la famille des drogues opiacées se situent autour de cette gamme, l'héroïne et la méthadone étant des agonistes complets, la buprénorphine étant un agoniste mixte et un antagoniste et le naloxone et le naltrexone étant des antagonistes complets.

Une petite section à la fin de ce rapport traite du traitement de maintenance au naltrexone.

Méthodologie du rapport

A la demande du Groupe Pompidou, nous avons essayé de faire une synthèse des articles publiés jusqu'en mai 2001. Nous avons utilisé un mécanisme de recherche électronique dans lequel les termes clés et les drogues ont été utilisés pour construire un «mesh and Medline», Embase, Psychlit et le registre des essais cliniques Cochrane (Cochrane Clinical Trials Register) ont été recherchés. Le Cochrane Database of Systematic Reviews comprend un groupe sur les drogues et l'alcool et un groupe sur la nicotine. Les auteurs se sont impliqués fortement dans ces travaux et ont utilisé leurs expériences de méta-analyses précédentes pour synthétiser et faire un résumé aussi concis que possible des informations disponibles.

En raison de la large gamme d'articles passés en revue, les auteurs souhaitent préciser qu'il ne s'agit pas d'une méta-analyse de méta-analyse mais davantage d'un rapport synthétique et d'un tour d'horizon complet des approches actuelles.

En présentant les différentes approches, le rapport s'appuie sur les articles existants pour établir les faits de l'impact et des résultats. Il n'existe cependant que très peu de données au niveau national ou régional indiquant un impact général sur la santé publique ou un impact social et en général de tels impacts sont extrapolés des données des études individuelles. Une section résumé vise à couvrir les impacts plus larges des traitements de substitution.

Un résumé et une méthode d'évaluation sont utilisés dans les tableaux de présentation pour tenter de représenter graphiquement la portée des faits. Les faits sont évalués comme étant les plus fortement établis lorsqu'il y a un nombre important d'essais contrôlés randomisés, de niveau de qualité convenable, en utilisant une méthodologie appropriée de randomisation et avec l'intention de traiter l'analyse de façon à fournir aux données des intervalles de confiance qui indiquent des faits fiables d'efficacité. De tels faits sont évalués par *** avec des Essais Contrôlés Randomisés. Dans les autres cas, avec des nombres plus faibles de sujets ou des nombres plus faibles d'études, les faits sont évalués avec un nombre plus faible d'étoiles. Le tableau indique également les cas où seules les études de résultats sont disponibles. Dans l'ensemble, cette approche schématique a pour but de fournir un résumé. Des rapports détaillés des projets Cochrane sont disponibles auprès de la bibliothèque Cochrane.

Echelle d'évaluation

- **** FAITS FORTEMENT ETABLIS:** reposant sur un examen systématique incluant des essais contrôlés randomisés ou plus d'un essai randomisé contrôlé convenablement contrôlé (unconfounded).
- *** FAITS MODEREMENT ETABLIS:** reposant sur des faits provenant de revues limitées par des facteurs de recherches OU un essai contrôlé randomisé convenablement mené OU plus d'un essai contrôlé randomisé limité par des facteurs de recherche OU plus d'une étude bien menée de niveau III-1 ou III-2.
- ** FAITS FAIBLEMENT ETABLIS:** reposant sur un essai contrôlé randomisé limité par des facteurs de recherche OU plus d'une étude de niveau III-3 ou niveau IV de différentes équipes de recherche OU une ou plusieurs études de niveau III-1 limitées par des facteurs de recherche.
- * PEU DE FAITS:** reposant sur une opinion (anecdote clinique ou éditoriale) OU des revues non alimentées par des données OU une seule étude de niveau III-3 ou IV OU des études de niveau III-3 ou IV limitées par des facteurs de recherche.
- ? EVALUATION IMPOSSIBLE:** Aucun fait ou fait insuffisant ou contradictoire ne permettant de tirer de conclusion.

Pharmacothérapies de maintenance

Traitement de substitution avec des agonistes et des agonistes partiels

Maintenance à la méthadone

La méthadone est administrée par voie orale. Une seule dose de méthadone chez la plupart (mais pas toutes) des personnes empêchera des symptômes de manque pendant 24 heures. La méthadone diminue la fréquence et l'intensité du cycle d'intoxication et de manque. La maintenance à la méthadone est le protocole de traitement de substitution le plus largement appliqué et celui qui fait l'objet du plus de recherche. La déclaration émise par l'Institut national de la santé américain (les Instituts national de la santé 1997) résume les effets du traitement de maintenance à la méthadone de la façon suivante :

• Réduction du taux de mortalité de un tiers par rapport aux usagers qui ne sont pas en traitement
• Baisses nettes de l'usage d'opiacés et d'activités criminelles
• Hausse du revenu annuel (légitime), et
• Réduction des complications obstétriques et fœtales chez les femmes enceintes
• Réduction du comportement à hauts risques

La maintenance à la méthadone n'élimine pas complètement l'usage d'héroïne parmi les patients mais le réduit considérablement, 40-50% quittent le traitement dans les 12 mois (Farrell *et al* 1994 ; Gossop *et al* 2001). Cependant, les bénéfices du traitement à la méthadone se font sentir rapidement au cours du premier mois (Finch *et al* 1996) et les bénéfices de la maintenance à la méthadone se font sentir au cours du traitement mais peu se maintiennent au delà du traitement (Ball and Ross 1989). Ball and Ross notent dans leur rapport que 80% recommencent à s'injecter par voie intraveineuse dans les 6 mois qui suivent leur départ non prévu du traitement. (Kreek 2000) a constaté que des doses appropriées de médication et l'accès à une thérapie de soutien, un suivi médical et psychiatrique permettaient à 60% des personnes entrées en traitement de maintenir ce traitement volontairement après un an et avec une réduction de l'usage quotidien d'opiacés illicites à 20%. Kreek a constaté qu'un traitement à la méthadone de haute qualité permettaient de retenir 60% de patients après un an et que pour ceux toujours en traitement après un an, on signalait une réduction de 80% de l'usage quotidien d'opiacés illicites.

A Copenhague, des taux de maintien en traitement d'environ 90% sont signalés (Ege 2000). Des programmes en Suède indiquent également des taux élevés de maintien en traitement de plus de 80% (Stenbacka 2000).

La dose de méthadone avait une relation positive linéaire avec le maintien en traitement et une relation linéaire négative avec l'usage d'héroïne (Ward *et al* 1998). En règle générale, les personnes prenant des doses élevées ont davantage tendance à demeurer en traitement et moins tendance à continuer à utiliser de l'héroïne. Lors d'un récent essai randomisé contrôlé, (Schottenfeld *et al* 1997) ont constaté que des doses élevées avaient un effet nettement plus efficace pour réduire l'usage de drogues illicites – la proportion de tests de toxicologie qui se sont révélés positifs pour les opiacés étaient de 45% pour le groupe sous dose élevée comparée à 72% pour le groupe sous dose moins élevée. Lors d'une étude similaire, (Strain *et al* 1999) ont constaté un lien entre un protocole à doses élevées et des taux significativement plus faibles de positivité aux opiacés dans les échantillons d'urine mais sans différence significative dans les taux de maintien en traitement.

(Farrell *et al* 2000), dans leur revue des modes et pratiques de la méthadone et d'autres traitements de substitution au sein de l'Union Européenne, ont indiqué des variations importantes dans les méthodes et l'organisation des services des différents pays. La plus grande efficacité du traitement de maintenance est également démontrée par deux études récentes. Dans un essai contrôlé randomisé, (Sees *et al* 2000) comparent le traitement de maintenance à la méthadone avec un protocole de méthadone à 180 jours visant la désintoxication – le protocole de maintenance impliqua un maintien en traitement plus élevé et des taux plus bas d'usage d'héroïne. (D'Ippoliti 1998), à partir d'une étude de cohorte en Italie, conclut que les patients se trouvant dans des services orientés vers la maintenance étaient à 30% davantage susceptibles de demeurer en traitement. D'après (Gossop *et al* 2000), dans l'étude NTORS en Angleterre, portant sur les résultats sur deux ans pour 351 usagers de drogues, les patients sous programme de réduction à la méthadone étaient davantage susceptibles de recevoir de plus faibles doses et moins susceptibles de rester en traitement. Les patients sous programme de réduction à la méthadone avaient des résultats

plus faibles dans l'ensemble et cette étude remet en question l'approche en matière de réduction à la méthadone. Lors d'un rapport précédent, (Gossop *et al* 1998) rapportèrent les résultats à la fois pour la réduction et la maintenance à 12 mois.

Tableau 1 : Usage de drogues après un an (patients sous méthadone dans l'étude NTORS)

Mesure de l'usage de drogues

Admission

Un an après

Abstinence d'opiacés illicites

5%

22%

Abstinence de stimulants

47%

64%

Injection de drogues illégales

62%

45%

Partage de l'équipement d'injection

13%

5%

Source: (Gossop *et al* 1998)

Données basées sur une étude de suivi auprès de 478 patients (n = 667)

(Magura *et al* 1998) ont évalué de façon rétrospective les résultats de 1206 admissions auprès de 15 services fournissant de la méthadone dans la ville de New York City en 1989-90. Ils ont constaté que les réponses cliniques aux événements se déroulant au cours du traitement avaient un caractère déterminant pour le maintien en traitement du patient. Notamment, ils ont trouvé que des réponses cliniques constructives aux problèmes des patients et des doses élevées de méthadone avaient un effet positif sur le maintien en traitement.

(Marsch 1998) à partir d'une méta-analyse des études, conclut que le traitement de maintenance à la méthadone a un effet modéré mais significatif sur l'usage d'opiacés illicites et un effet faible à modéré sur les comportements à risques en matière de VIH. En termes de comportement criminel général, le traitement de maintenance à la méthadone s'avère avoir un effet faible à modéré, mais lorsqu'il est analysé en termes de type de crimes, le traitement de maintenance à la méthadone s'avère avoir un effet significatif sur le comportement criminel lié aux drogues.

Tableau 2 : Effets non pondérés de la méta-analyse de la maintenance à la méthadone**Domaine de résultat****Effet****Usage d'opiacés illicites**

0,35

Comportements à risques pour le VIH

0,22

Crime lié aux drogues

0,70

Crime lié aux drogues et à la propriété

0,23

Crime lié aux drogues et non lié à la propriété

0.17

Source: (Marsch 1998)

L'étude prospective sur les résultats du traitement (Treatment Outcomes Prospective Study) (TOPS) constata que le maintien en traitement après 3 mois était le plus élevé pour le traitement de maintenance à la méthadone (65%), suivi par les communautés thérapeutiques (44%) et le traitement de désintoxication en ambulatoire (40%). En terme de réduction de l'usage de drogues et de criminalité, le traitement de maintenance à la méthadone et les communautés thérapeutiques ont la même efficacité. Mais il s'agit d'études d'observation dans lesquelles les patients choisissent leur propre traitement. Les trois études de résultat à grande échelle américaines, conduites au cours des trois dernières décennies, à savoir DARP, TOPS et DATOS, indiquent toutes des résultats similaires positifs avec la maintenance à la méthadone avec des réductions importantes dans les domaines principaux à savoir l'usage de drogues, la criminalité et le comportement à risques (Simpson *et al* 2000).

Parmi les usagers d'héroïne recevant un traitement dans les centres de soins publics en Italie, le taux de maintien en traitement après un an est de 40% pour le traitement de maintenance à la méthadone, 18% pour le naltrexone, et de 15% pour le traitement de désintoxication. Les patients recevant des doses élevées de méthadone maintenaient le traitement à 70% contre 50% pour ceux recevant de faibles doses (D'Ippoliti *et al* 1998).

En conclusion, en raison de la nature controversée de la méthadone et d'autres pharmacothérapies agonistes, il y a eu un nombre important d'études. Ces études sont solides sur le plan méthodologique et rapportent de façon constante l'effet positif du traitement. D'autres études portant sur la variable psychosociale sont nécessaires pour aider à la planification et à l'organisation des services pour l'avenir.

Points clés	Portée des faits
Le maintien en traitement augmente et l'utilisation d'héroïne diminue lorsque les doses de méthadone sont augmentées	**** Revue incluant des essais contrôlés randomisés
Le maintien en traitement est plus important lors d'une prise de méthadone à domicile et des visites au centre de soins moins fréquentes (mais ceci doit être mesuré en fonction du risque de détournement de méthadone).	** Etudes d'observation
La maintenance réduit de façon importante mais ne diminue pas nécessairement l'usage d'héroïne parmi tous les patients.	**** Revue incluant des essais contrôlés randomisés
Plus le traitement est long, plus grands en sont les bénéfices.	*** Etudes d'observation multiples
Le traitement de maintenance à la méthadone protège contre les risques d'exposition au VIH/SIDA et réduit les comportements à risques par rapport au VIH.	*** Revue (limitées)
Le traitement de maintenance à la méthadone diminue de façon importante le comportement criminel, notamment la criminalité liée aux drogues.	*** Revue (limitées)
Le risque de décès par overdose pour des usagers d'héroïne est réduit de façon substantielle une fois qu'il y a stabilisation à la méthadone.	** Revue d'études d'observation
Le traitement de maintenance à la méthadone est plus efficace que l'absence de traitement ou le recours à un placebo dans la réduction des taux d'emprisonnement, la réduction de l'usage d'héroïne, le maintien des patients en traitement et l'aide à l'emploi ou le retour à la formation professionnelle.	**** Revue incluant des essais contrôlés randomisés
Le traitement de maintenance à la méthadone est plus efficace que la désintoxication ou le traitement de désintoxication en ambulatoire dans la réduction de l'usage d'héroïne, la réduction du comportement criminel et la réduction d'un comportement sexuel à risques.	*** Revue (limitée)
Le traitement de maintenance à la méthadone est associé à un plus grand maintien en traitement que les communautés thérapeutiques, le traitement de désintoxication en ambulatoire et le traitement au naltrexone.	*** Revue (limitée)

Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste opiacé partiel qui représente une alternative au traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. La buprénorphine n'est pas bien absorbée lorsqu'elle est prise par voie orale – la voie habituelle d'administration est sublinguale. Elle est utilisée dans 18 pays au moins. Depuis 1996, elle est utilisée en France comme drogue principale dans le traitement de maintenance aux opiacés et, en 1997, on estimait à 40.000 le nombre de personnes ayant reçu une prescription de buprénorphine (Auriacombe 2000). Une étude menée en France auprès des pharmaciens (Picard 1997), montre une approche générale positive de ce traitement et plus de 60% des pharmaciens ont indiqué avoir fourni du Subutex®, du sulfate de morphine continu, de la codéine ou de la méthadone au cours du mois précédent comparé à 10% quelques années auparavant.

(Johnson 1997), dans une revue d'essais cliniques de buprénorphine aux Etats-Unis, conclut qu'en termes de maintien en traitement et par rapport aux échantillons d'urine positifs aux opiacés, la buprénorphine est plus efficace qu'un placebo et est équivalente à la méthadone à faibles doses. (Strain *et al* 1996) ont comparé les résultats d'une maintenance à 16 semaines à la buprénorphine ou à la méthadone. Une approche de dosage souple a été utilisée et a abouti à peu de différence pour les deux traitements. Les deux groupes ont montré des améliorations importantes et durables dans tous les domaines du fonctionnement psychosocial ainsi qu'une diminution de l'usage d'opiacés illicites et de cocaïne. Le groupe sous buprénorphine a montré une tendance à la diminution dans le temps de l'usage illicite d'opiacés, alors que le groupe sous méthadone s'est stabilisé après quatre semaines de traitement.

(Fischer *et al* 1999) ont également comparé le traitement de maintenance à la buprénorphine et à la méthadone dans un essai contrôlé randomisé «unblinded» (ouvert). Les auteurs ont indiqué un taux de maintien en traitement nettement plus élevé dans le groupe sous méthadone, mais ceux du groupe sous buprénorphine présentaient des taux de consommation illicite d'opiacés nettement inférieurs.

Points clés	Portée des faits
La buprénorphine peut être administrée tous les deux jours, et si possible trois fois par semaine.	*** Essai contrôlé randomisé
Comparé au traitement de maintenance à la méthadone, la buprénorphine a des taux de maintien en traitement similaires ou légèrement plus faibles, mais réduit l'usage illicite d'opiacés de façon équivalente voire même de façon plus importante.	*** Revue (limitée) et essais contrôlés randomisés.

Chlorhydrate de diamorphine et autre médication d'opiacés par voie injectable

Le chlorhydrate de diamorphine a été utilisé au Royaume-Uni dans le cadre de la prise en charge de la dépendance à l'héroïne. A la fin des années 60, des centres spécialisés furent établis pour répondre au problème croissant de l'abus de drogues et ces centres prescrivaient de l'héroïne dans le cadre d'un programme global. A la fin des années 70 et au début des années 80, un essai contrôlé randomisé comparant le chlorhydrate de diamorphine à la méthadone par voie orale fut effectué (Hartnoll, Mitcheson *et al* 1983). Les résultats de cette étude étaient ambigus et furent soumis à diverses interprétations. Par la suite, des affirmations quant aux avantages supplémentaires de la diamorphine ont été faites. Plus récemment, un projet national de grande envergure a été mené en Suisse. Ce projet reposait sur une approche d'observation et un résultat descriptif. Ce projet a consisté à mettre en place dans plusieurs centres un traitement à l'héroïne sur la base de 7 jours par semaine. Le rapport du projet (Uchtenhagen *et al* 1998) a constaté que ce type de traitement pouvait être mis en place et que les patients qui avaient échoué lors d'un traitement à la méthadone, réussissaient à suivre ce traitement. En conséquence, à la demande du gouvernement suisse, un groupe aidé par l'OMS a conduit une évaluation externe de ce projet. Le groupe a conclu que l'étude suisse avait été conduite dans le plus grand respect des règles scientifiques et avait réussi à effectuer une évaluation complexe d'un projet national de grande envergure. Cependant, sur la base de ces données, il n'a pas été possible de déterminer l'efficacité comparative ou la rentabilité de différentes approches d'une telle pharmacothérapie agoniste aux opiacés. Après ce projet, d'autres essais cliniques de diamorphine ont été entrepris aux Pays-Bas et il existe une proposition pour démarrer des essais en Allemagne.

Points clés	Portée des faits
Il est faisable d'utiliser la diamorphine en tant qu'agent de traitement dans des contextes particulièrement contrôlés.	* Revue (limitée)
La diamorphine est comparable à la méthadone par voie orale.	** Etude de résultat (limitée) 1 essai contrôlé randomisé
Les indicateurs spécifiques sont les patients qui ont échoué sous traitement à la méthadone.	* Etudes limitées
Données sur la rentabilité comparative très limitées.	** Revue (limitée)

Méthadone par voie injectable

La méthadone par voie injectable a été utilisée au Royaume-Uni en tant qu'alternative à la diamorphine auprès d'usagers chroniques par voie intraveineuse ayant un long passé d'abus. En dépit de la durée du temps d'utilisation, il y a eu très peu d'évaluation. Il existe un certain nombre de rapports cliniques d'expériences de traitement, une étude de résultat d'une population cible hétérogène et un essai contrôlé randomisé récent comparant la méthadone par voie orale et la méthadone par voie injectable (Strang *et al* 2000). Bien qu'il s'agisse d'une étude pilote, elle indique peu de différence entre les deux approches mais le coût de la méthadone par voie injectable est nettement plus important. Des études supplémentaires et notamment des études de rentabilité sont nécessaires pour décider de la politique à suivre à propos de ce type d'intervention.

Points clés	Portée des faits
Il est faisable d'utiliser la méthadone par voie injectable en tant qu'agent de traitement dans des contextes particulièrement contrôlés.	** Revue (limitée)
La méthadone par voie injectable est comparable à la méthadone par voie orale.	** (limitée) Etude de résultat 1 essai contrôlé randomisé
Les indicateurs spécifiques sont les patients qui ont échoué lors d'un traitement à la méthadone par voie orale ou qui persistent à s'injecter fréquemment.	** Etudes limitées
Les données sur la rentabilité comparée sont très limitées.	** Revue (limitée)

Agents bloquants les opiacés : le naltrexone

Le naltrexone est un antagoniste aux opiacés à longue durée d'action. Il se lie aux sites récepteurs des opiacés, déplace les opiacés de ces sites et bloque ainsi leurs effets. Une seule drogue quotidienne est suffisante pour maintenir le blocus des récepteurs (Tucker et Ritter 2000). Des drogues opiacées prises en présence d'un tel blocus n'auront aucun effet (sauf en cas de très fortes doses). De plus, il est admis que le blocus au naltrexone aide à réduire le désir impulsif (Craving) de consommer des drogues opiacées. Ces propriétés du naltrexone sont à la base de son utilisation pour aider à la prévention des rechutes.

Si le naltrexone est administré directement à une personne dépendante aux opiacés, une réaction sévère de manque aux opiacés en résultera (Latt 1999; Tornabene 1974). Il est en général demandé aux personnes dépendantes aux opiacés de suivre une désintoxication aux opiacés pendant 10 jours avant de commencer le naltrexone pour éviter de déclencher une réaction de manque. Malheureusement, pour beaucoup de personnes, il est difficile de négocier 10 jours d'abstinence. En fait c'est le taux élevé de rechute au cours de la période

de désintoxication qui a suscité un intérêt pour des approches encourageant un recours plus rapide au naltrexone. Bien qu'il soit possible d'utiliser le naltrexone dans la prise en charge de l'état de manque, cette section est consacrée à la maintenance au naltrexone pour la prévention des rechutes.

Le naltrexone, administré par voie orale, est rapidement et bien absorbé. Il est bien toléré aux doses recommandées et a peu d'effets secondaires. Les plaintes les plus courantes sont : nausées, diarrhées et vomissements, maux de tête, rougeurs, diminution de l'acuité mentale, état de malaise, dépression et perte d'énergie, survenant pour la plupart en début de traitement.

En dépit du peu d'effets secondaires, la compliance du patient à la maintenance au naltrexone est faible. Par exemple, (Tucker et Ritter) ont identifié quatre études dans lesquelles, parmi les patients recevant de la naltrexone, entre 3% et 49 % ont vraiment commencé un traitement. Cinq autres études montrent qu'entre 22,5% et 58% des participants ont abandonné un traitement au naltrexone au cours de la première semaine et quatre autres études montrent qu'entre 39% et 74% des participants avaient abandonné le traitement dès la fin de la seconde semaine. (Kreek 2000) note que parmi les populations de participants non sélectionnées, sans «contingency management» (programme de récompense associé au comportement), moins de 20% resteront dans un programme de traitement antagoniste aux opiacés pendant six mois ou plus, comparé au maintien en traitement situé entre 60 et 80% pour la maintenance à la méthadone après 12 mois (Foy *et al* 1998).

Les taux de maintien en traitement sont les plus élevés pour les participants les plus motivés. Par exemple, (Brahen *et al* 1984) ont noté un taux de maintien en traitement de 75% lors de l'utilisation du traitement au naltrexone dans le cadre d'un programme de placement permettant aux détenus de travailler à l'extérieur, alors que (Washton *et al* 1984) ont constaté que 61% de cadres et 74% de médecins poursuivaient le traitement au naltrexone pendant six mois. En comparaison, (Tucker et Ritter 2000) ont identifié neuf études impliquant des participants non sélectionnés (c'est à dire ne montrant pas nécessairement une forte motivation ou ayant des aides extérieures pour l'abstinence). Dans ces études, les périodes de maintien en traitement variaient entre 43 jours et 8 mois. Sur cette base, leur conclusion est que le naltrexone attire surtout les personnes qui sont fortement motivées à atteindre et à maintenir l'abstinence.

Le traitement de maintenance au naltrexone et celui à la méthadone n'ont pas été comparés dans des essais cliniques contrôlés mais des données comparatives existent à partir de plusieurs études de suivi. (Osborn *et al* 1986) ont comparé 60 admissions consécutives au traitement à la méthadone ou au naltrexone (les patients pouvaient sélectionner leur type de traitement). Les patients dans le groupe sous méthadone étaient maintenus en traitement pour une période beaucoup plus longue que ceux du groupe sous naltrexone – 8 des 30 patients sous naltrexone comparés aux 26 des 30 patients sous méthadone restèrent en traitement pour les 12 semaines complètes de traitement. Cependant, aucune différence n'a été notée quant à l'usage de drogues au cours du traitement ni dans le nombre de personnes réussissant une abstinence complète. (O'Brien *et al* 1978) rapportent de la même façon que les patients sous méthadone restent en traitement plus longtemps. Ils notent qu'un nombre significativement plus important de patients sous naltrexone étaient abstinents après un mois mais que cette différence n'était plus significative 6 mois après l'arrêt du traitement. Dans une étude de cohorte plus récente auprès de 1503 usagers d'héroïne suivant un traitement dans un hôpital public en Italie en 1995, (D'Ippoliti *et al* 1998) ont constaté des taux de maintien en traitement après un an de 40% pour des patients sous maintenance à la méthadone et de 18% pour ceux sous traitement au naltrexone.

Le naltrexone ne produit ni euphorie, ni tolérance ou dépendance. C'est pourquoi, aucun renfort dans un sens ou dans l'autre n'est offert et les patients peuvent abandonner le traitement à tout moment sans conséquence immédiate. Ceci s'applique dans le cas où le naltrexone est comparé à la méthadone qui peut agir en tant que tampon régulateur contre le stress en produisant des effets euphoriques pendant le traitement et qui produit des symptômes de manque significatifs si le traitement est interrompu brusquement. Ils suggèrent donc que le traitement au naltrexone demande une aide supplémentaire et une thérapie.

Une variété de traitements psychosociaux a été utilisée avec succès lors de l'utilisation de naltrexone, incluant des thérapies de soutien, une thérapie comportementale et une thérapie comportementale cognitive. L'usage combiné de naltrexone et de thérapie psychosociale est plus efficace que la thérapie psychosociale seule et plus efficace que le seul naltrexone, dans l'amélioration des résultats post traitement.

Une approche alternative est celle du «contingency management», qui d'après (Preston *et al* 1999) augmente de manière significative le maintien en traitement sous naltrexone. Les trois groupes de traitement dans cet essai contrôlé randomisé ont reçu du naltrexone et une thérapie de soutien, mais le «contingent group» a reçu des bons pour chaque dose consécutive de naltrexone ingérée, le «non-contingent group» a reçu des bons sans régularité indépendamment du fait d'avoir pris du naltrexone, alors que le groupe de contrôle n'avait pas accès à des bons. L'accès à des bons a augmenté de façon importante le maintien en traitement, ainsi que le nombre total et le nombre de doses consécutives, l'augmentation la plus marquée étant celle du «contingent group».

Les faits de la recherche quant à l'utilisation du naltrexone pour le traitement de la prévention des rechutes en matière de dépendance aux opiacés sont tels qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes quant à son efficacité. (Kirchmayer *et al* 1999) dans une revue Cochrane concluent que les essais existants ne permettent pas une évaluation finale de la maintenance au naltrexone. Ils concluent, cependant, qu'il existe une tendance en faveur du traitement au naltrexone pour les personnes fortement motivées et utilisées en parallèle à diverses thérapies psychosociales.

Un aspect préoccupant qui reste encore à résoudre est celui de l'éventualité pour les patients traités à la naltrexone d'être encore exposés à de plus grands risques d'overdose s'ils retournent à l'usage d'héroïne en raison d'une moins grande tolérance. Une dépression associée pourrait aussi avoir une influence sur les taux de suicide (McCann *et al* 1997). A ce stade, le degré de risque est difficile à évaluer.

Points clés	Portée des faits
L'acceptation du patient quant au traitement au naltrexone est faible, avec pour conséquence une faible compliance au traitement.	*** Revue (limitée)
Les résultats les meilleurs semblent être auprès des patients les plus motivés, ayant un emploi et qui ont un bon soutien social, sont plus âgés et qui ont déjà eu une expérience de traitement.	** Revue (limitée)
Le désir impulsif (craving) est réduit par le naltrexone mais varie en fonction des individus.	** Revue (limitée)
Comme pour le traitement de maintenance à la méthadone, l'emploi et le statut psychosocial de l'individu s'améliorent après le traitement au naltrexone.	*** Revue (limitée)
Plus le patient reste longtemps en traitement, plus de bons résultats sont susceptibles d'apparaître	** Revue (limitée)
Les études ont en général montré des différences dans les résultats entre le naltrexone, le placebo ou l'absence de traitement.	*** Revue (limitée)
Le «contingency management» en liaison avec le naltrexone peut augmenter le maintien en traitement et la compliance.	*** Un seul essai contrôlé randomisé
Le taux de mortalité suivant/pendant le traitement sous naltrexone peut être plus élevé que pour le traitement de maintenance à la méthadone.	? Faits insuffisants
Les études n'ont en général pas trouvé d'effet significatif dans le fait d'ajouter des thérapies psychologiques au traitement sous naltrexone.	*** Revue (limitée)

Conclusion

Ce rapport a passé en revue la recherche existant sur la substitution aux drogues et la pharmacothérapie antagoniste et son rôle dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Il a souligné le rôle important des traitements de substitution pour enrayer le VIH et réduire sa propagation et diminuer la mortalité liée aux drogues au cours du traitement de la dépendance aux drogues. Il a souligné également les avantages importants du traitement dans la diminution des délits et du vol et l'amélioration générale du bien-être des individus et de leur famille au cours du traitement.

Il conclut que les avantages du traitement sont manifestes et que les économies retirées dépassent les coûts. Ces économies portent à la fois sur la santé et le comportement criminel de l'individu.

Le traitement doit être développé de façon importante dans la plupart des pays pour pouvoir bénéficier de ses avantages à savoir la diminution des comportements délictueux et la réduction des contacts avec le système pénal, en particulier avec le système pénitentiaire.

References

Auriacombe M, Franques P & Tignol J (2001). Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA*, 285(1):45.

Auriacombe 2000, France in Eds Farrell M, Howes S, Verster V, Davoli M, Solberg U, et al Reviewing current practice in Drug Substitution Treatment in the European Union, Insight Series 3, EMCDA. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities.

Ball JC & Ross A (1991). The effectiveness of methadone maintenance treatment: Patients, programs, services, and outcome. New York: Springer-Verlag.

Barnett PG & Hui SS (2000). The cost-effectiveness of methadone maintenance. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 67(5-6):365-374.

Brahen LS, Henderson RK, Capone T & Kordal N (1984). Naltrexone treatment in a jail work-release program. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45(9, Sec. 2): 49-52.

D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F & Bargagli AM (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug & Alcohol Dependence*, 52: 167-171.

Ege P (2000) Denmark in Eds Farrell M, Howes S, Verster V, Davoli M, Solberg U, et al Reviewing current practice in Drug Substitution Treatment in the European Union, Insight Series 3, EMCDA. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2000). *Annual report on the state of the drugs problem in the European Union*. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W *et al* (1994). Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ*, 309(6960):997-1001.

Farrell M *et al* 2000, Eds Farrell M, Howes S, Verster V, Davoli M, Solberg U, et al Reviewing current practice in Drug Substitution Treatment in the European Union, Insight Series 3, EMCDA. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities.

Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN & Kasper S (1999). Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction*, 94(9): 1337-1347.

Foy A, Sadler C & Taylor A (1998). An open trial of naltrexone for opiate dependence. *Drug and Alcohol Review*, 17: 167-174.

Gossop M, Marsden J and Stewart *et al* (1998), The National Treatment Outcome Study, Department of Health, London

Gossop M, Marsden J, Stewart D & Treacy S (2001). Outcomes after methadone maintenance and methadone reduction treatments: two-year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug & Alcohol Dependence*, 62(3):255-64.

Hartnoll R, Mitcheson MC, Battersby A. *Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial*. *Archives of General Psychiatry*, 37, 877-884, 1980.

Johnson RE (1997). Review of US clinical trials of buprenorphine. *Research and Clinical Forums*, 19(3): 17-23.

Kirchmayer U, Davoli M, & Verster A (1999). *Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence*. The Cochrane Library: Oxford: Update Software.

Kreek MJ (2000). Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909: 186-216.

Latt NC (1999). Risks associated with the inappropriate use of naltrexone in the treatment of opioid dependence. *Medical Journal of Australia*, 171: 500-501.

Magura S, Nwakeze PC & Demsky SY (1998). Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction*, 93(1): 51-60.

Marsch LA (1998). The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction*, 93(4): 515-532.

McCann MJ, Miotto K, Rawson RA, Huber A, Shoptaw S & Ling W (1997). Outpatient non-opioid detoxification for opioid withdrawal. Who is likely to benefit? *American Journal on Addictions*, 6(3): 218-223.

National Institutes of Health (1997). *Consensus Development Statement: Effective Medical Treatment of Heroin Addiction*. National Institutes of Health, USA. Available from: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/108/108_intro.htm.

O'Brien CP, Greenstein R & Woody GE (1978). Update on naltrexone treatment. *NIDA Research Monograph*, 19: 315-320.

Osborn E, Grey C & Reznikoff M (1986). Psychosocial adjustment, modality choice, and outcome in naltrexone versus methadone treatment. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 12(4): 383-388.

Picard G (1997). Current use of Buprenorphine in France - A Pharmacists' Survey. *Research and Clinical Forums*, 19: 33-40.

Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID & Schuster CR (1999). Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug & Alcohol Dependence*, 54(2): 127-135.

Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D & Kosten TR (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry*, 54(8): 713-720.

Sees KL, Delucchi KL, Masson C, Rosen A, Clark HW, Robillard H, Banys P & Hall SM (2000). Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 283(10): 1303-1310.

Stenbacka M (2000), in Eds Farrell M, Howes S, Verster V, Davoli M, Solberg U, et al Reviewing current practice in Drug Substitution Treatment in the European Union, Insight Series 3, EMCDDA. Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities.

Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA & Stitzer ML (1999). Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 281(11): 1000-1005.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA & Bigelow GE (1996). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis, and addiction severity index. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16(1): 58-67.

Strang J, Marsden J, Cummins M, Farrell M, Finch E, Gossop M, Stewart D, Welch S. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction*. 2000 Nov;95(11):1631-45.

Tornabene VW (1974). Narcotic withdrawal syndrome caused by naltrexone. *Annals of Internal Medicine*, 81: 785-787.

Tucker TK & Ritter AJ (2000). Naltrexone in the treatment of heroin dependence: a literature review. *Drug and Alcohol Review*, 19(1): 73-82.

Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler Mikola A. *Programme for a medical prescription of narcotics: final report of the research representatives*. Summary of the synthesis report. Zurich: University of Zurich, 1998.

Ward J, Mattick RP & Hall W (1998). The use of methadone during maintenance treatment: pharmacology, dosage and treatment outcome. In *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*, ed. Ward J, Mattick RP, and Hall W. Harwood Academic Publishers: Amsterdam p 205-238.

Washton AM, Pottash AC & Gold MS (1984). Naltrexone in addicted business executives and physicians. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45(9): 39-41.