

# TADAM

## Projet pilote de Traitement assisté par diacétylmorphine

*Comparaison entre un traitement par  
diacétylmorphine et les traitements par méthadone*

# Protocole

*Version approuvée de juin 2010*



## TABLE DES MATIÈRES

<b>I</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
	<b>1. Description générale.....</b>	<b>1</b>
	<b>2. Expériences étrangères .....</b>	<b>2</b>
	2.1. En Suisse .....	2
	2.2. Aux Pays-Bas .....	3
	2.3. En Espagne .....	4
	2.4. En Allemagne.....	4
	2.5. Au Canada .....	5
	2.6. Au Royaume-Uni .....	6
	2.7. Conclusions .....	6
	<b>3. Objectif du projet pilote belge .....</b>	<b>6</b>
	<b>4. Déroulement du projet.....</b>	<b>7</b>
	<b>5. Durée du projet.....</b>	<b>9</b>
	<b>6. Responsabilités et supervision.....</b>	<b>9</b>
	6.1. Description des opérateurs principaux et de leurs responsabilités .....	10
	6.2. Autorités subsidiaires.....	11
	6.3. Supervision.....	12
<b>II</b>	<b>METHODE D'ELABORATION DU PROTOCOLE .....</b>	<b>14</b>
	<b>1. Premières versions du protocole .....</b>	<b>14</b>
	<b>2. Décisions politiques .....</b>	<b>14</b>
	<b>3. Modèles à l'étranger.....</b>	<b>15</b>
	<b>4. Autres sources.....</b>	<b>16</b>
<b>III</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>17</b>
	<b>1. Objectif principal .....</b>	<b>17</b>
	<b>2. Objectifs secondaires.....</b>	<b>17</b>
	2.1. Analyse économique .....	18
	2.2. Autres analyses sur le centre TADAM.....	18
<b>IV</b>	<b>PREPARATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>1. L'équipe de recherche.....</b>	<b>19</b>
	<b>2. La <i>Fondation privée TADAM</i> chargé du volet Traitement .....</b>	<b>19</b>
	2.1. Le centre TADAM .....	19
	2.2. Les centres partenaires .....	26
	2.3. Frais pour les patients.....	29
	<b>3. Communication autour du projet.....</b>	<b>29</b>
	3.1. Avec la population générale et les sujets potentiels .....	30
	3.2. Avec les centres d'aide et de soins ou centres référents.....	30
	3.3. Avec les riverains du centre .....	31
<b>V</b>	<b>INCLUSION.....</b>	<b>32</b>
	<b>1. Critères de sélection .....</b>	<b>32</b>
	1.1. Groupe cible .....	32
	1.2. Critères d'inclusion .....	33
	1.3. Critères d'exclusion.....	34

1.4. Commentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion .....	34
<b>2. Procédure de sélection .....</b>	<b>35</b>
2.1. Déroulement général .....	35
2.2. Présélection des sujets .....	35
2.3. Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion .....	36
2.4. Consentement du patient concernant la recherche .....	36
2.5. Lieu pour les entretiens .....	37
2.6. Randomisation.....	38
2.7. Après la randomisation.....	38
<b>VI TRAITEMENT.....</b>	<b>40</b>
<b>1. Objectifs du traitement.....</b>	<b>40</b>
<b>2. Prescription et délivrance pour le groupe expérimental .....</b>	<b>42</b>
2.1. Formes administrables de la diacétylmorphine .....	42
2.2. Préparation de la diacétylmorphine avant les consultations.....	44
2.3. Prescription de diacétylmorphine.....	44
2.4. Prescription, délivrance et administration de méthadone.....	54
2.5. Accueil et identification des patients.....	54
2.6. Surveillance du patient avant l'administration et consommations parallèles.....	54
2.7. Préparation de la diacétylmorphine .....	56
2.8. Administration.....	56
2.9. Surveillance du patient après l'administration .....	58
2.10. Exclusion du traitement.....	59
2.11. Autres tâches des infirmiers .....	60
2.12. Règlement d'ordre intérieur .....	60
2.13. Dossier par patient.....	63
2.14. Gestion informatique de la diacétylmorphine .....	64
<b>3. Prescription et délivrance pour le groupe contrôle.....</b>	<b>64</b>
3.1. La méthadone .....	64
3.2. Dossier par patient.....	65
<b>4. Suivi psychosocial.....</b>	<b>65</b>
<b>5. Le travail en réseau .....</b>	<b>66</b>
<b>6. Double prescription d'un produit de substitution.....</b>	<b>66</b>
<b>7. Autres données liées au traitement .....</b>	<b>66</b>
7.1. Thérapies additionnelles.....	66
7.2. Coût du centre TADAM.....	66
7.3. Effets indésirables .....	67
7.4. Relations avec les riverains et événements autour du centre.....	68
<b>VII EVALUATION.....</b>	<b>69</b>
<b>1. Evaluation de l'efficacité du traitement au niveau des patients .....</b>	<b>69</b>
1.1. Critère d'efficacité primaire.....	70
1.2. Autres mesures de l'efficacité des traitements.....	73
1.3. Listes des variables et des analyses statistiques .....	76
<b>2. Description des mesures auprès des patients et calendrier .....</b>	<b>76</b>
2.1. Liste des mesures auprès des patients par ordre chronologique.....	76
2.2. Calendrier des mesures auprès des patients.....	78
2.3. Evaluation supplémentaire pour le groupe expérimental .....	79
<b>3. Comparabilité des traitements .....</b>	<b>79</b>

---

3.1. Nouveau traitement par héroïne versus traitements existants par méthadone.....	80
3.2. Suivi psychosocial.....	81
3.3. Effet de centre .....	81
<b>4. Statistiques descriptives.....</b>	<b>81</b>
4.1. Recrutement des patients.....	81
4.2. Caractéristiques des patients avant le traitement.....	82
4.3. Effets de centre.....	84
<b>5. Méthode pour les entretiens .....</b>	<b>84</b>
<b>6. Arrêts prématurés .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Traitement des données de l'évaluation.....</b>	<b>85</b>
7.1. Données récoltées auprès des patients.....	85
7.2. Protection de la vie privée.....	86
7.3. Autres données récoltées .....	86
7.4. Recueil, enregistrement et archivage des données .....	87
<b>8. Evaluations secondaires.....</b>	<b>87</b>
8.1. Analyse économique .....	87
8.2. Analyses secondaires sur le centre de traitement expérimental .....	88
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>92</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>97</b>

## RÉDACTION

*Ce protocole a été rédigé par Isabelle Demaret sous la direction des professeurs Marc Anseau, chef du service de Psychiatrie de l'Université de Liège, et André Lemaître, de l'Institut des Sciences Humaines et Sociales (Criminologie) de l'Université de Liège.*

*L'ancien protocole, qui a servi de base à celui-ci, a été réalisé par Marc Anseau, Frédéric Gustin, Fabienne Hodiaumont, André Lemaître, Salvatore Lo Bue, Vincent Lorant, Maria-Isabel Portet, Jean Reggers, Marianne Tyberghein et Paul van Deun, en 2005 pour l'étude soutenue par la Politique Scientifique Fédérale et intitulée : « DHCo : Délivrance d'héroïne sous contrôle médical : Etude de faisabilité et de suivi », publiée à Gand par Academia Press.*

*Le tout premier protocole s'intitulait « Protocole clinique. Délivrance d'héroïne sous contrôle médical ». Il a été rédigé en 1998 par Jean Reggers sous la direction des professeurs Marc Anseau, Michel Born et André Lemaître.*

## REMERCIEMENTS

*Le projet TADAM n'aurait pu être réalisé sans le soutien financier de la Ministre fédérale des Affaires sociales et de la Santé publique et sans le soutien administratif du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, et plus particulièrement celui de Kurt Doms et de Caroline Theisen de la Cellule Drogues.*

*Nous tenons aussi à remercier les experts scientifiques, membres du Comité scientifique du projet TADAM, qui ont révisé le protocole : les professeurs Wim van den Brink (de l'Université d'Amsterdam), Christiaan Haasen (de l'Université de Hambourg), Serge Brochu (de l'Université de Montréal), Brice De Ruyver (de l'Université de Gand) et Bernard Sabbe (de l'Université d'Anvers).*

*D'autres personnes impliquées dans des études de traitement assisté par héroïne à l'étranger ont accepté de nous rencontrer et nous ont consacré du temps comme Ineke Huisjman du Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden aux Pays-Bas ; Benedikt Fischer de l'étude NAOMI au Canada et Nicola Metrebian de l'étude RIOTT au Royaume-Uni.*

*Pour préciser la description du traitement assisté par diacétylmorphine, nous avons visité différents centres de traitement assisté par héroïne (HAT) à l'étranger. Nous remercions les personnes qui nous y ont accueillie et tout particulièrement Bart Kaye, Thierry Musset et Barbara Broers de Genève ; le Docteur Khoeler et Hike à Francfort ; Nel à Rotterdam ; Meta à Maastricht et Rob à Londres.*

*Nous remercions également les personnes qui ont lu et commenté ce document comme Dominique Delhauteur et Paul Van Deun ainsi que celles qui en ont précisé certains points comme Corinne Charlier, Thierry Gougnar, Etienne Quertemont et les personnes impliquées dans la Fondation privée TADAM qui se sont réunies plusieurs fois pour poser des questions et discuter du protocole (voir l'annexe D).*

*Le partenariat avec des institutions d'aide et de soins a été élaboré grâce aux discussions avec des membres de ces institutions, et particulièrement avec Jacques Van Russelt, Pierre Zaydedt et Philippe Bollette.*

## I INTRODUCTION

L'objectif de ce protocole est de fournir les directives pour la constitution du projet pilote. Ces directives ont été élaborées principalement sur le modèle des expériences de traitement assisté par héroïne réalisées à l'étranger.

Ce document commence par une description des grandes lignes du projet pilote de traitement assisté par diacétylmorphine<sup>1</sup> (héroïne pharmaceutique) prévu à Liège. A la suite de cette introduction, vient un chapitre sur la méthode d'élaboration de ce protocole. Ensuite, ce protocole traite des différents aspects du projet : ses objectifs, la préparation nécessaire, l'inclusion des patients et les détails du traitement. Le dernier chapitre décrit les modalités de l'évaluation.

### 1. Description générale

La description qui suit a déjà été énoncée pratiquement dans les mêmes termes dans le document de presse diffusé par le Ministre fédéral de la Santé publique le 12 février 2007, lors de l'annonce officielle du soutien fédéral au projet pilote de traitement assisté par héroïne.

Le traitement assisté par diacétylmorphine (appelée DAM dans ce document)<sup>2</sup> consiste à délivrer de l'héroïne pharmaceutique à une personne sévèrement dépendante de l'héroïne sous la supervision d'une équipe médicale, dans un cadre clinique strictement contrôlé, avec un traitement psychosocial.

Le traitement à base de diacétylmorphine n'est réservé qu'aux personnes présentant à la fois une dépendance sévère à l'héroïne depuis de nombreuses années et une mauvaise santé aux niveaux physique, mental et/ou social. Ce traitement n'est pas destiné à remplacer le traitement par méthadone<sup>3</sup> ; au contraire, il s'agit d'un complément éventuel à l'offre de soins qui est réservé aux personnes pour lesquelles les traitements existants se sont avérés inefficaces (Rehm et Fischer, 2008). Les personnes concernées sont donc peu nombreuses et ne représentent qu'une faible fraction des personnes dépendant de l'héroïne<sup>4</sup>.

L'objectif de ce traitement est de soigner la personne dépendante en améliorant sa santé physique et psychique et en améliorant son intégration sociale. Cet objectif est ainsi résumé par les experts suisses :

*"La prescription médicale d'héroïne a pour objectif général d'inciter les personnes fortement dépendantes à se (ré)insérer dans le réseau sanitaire. Ce traitement vise donc surtout à*

---

<sup>1</sup> Le traitement assisté par diacétylmorphine est appelé en anglais "*heroin-assisted treatment*" ou "HAT".

<sup>2</sup> Comme dans les précédentes versions du protocole, le terme "diacétylmorphine" fait référence à l'héroïne pharmaceutique prescrite et administrée sous contrôle médical, tandis que le terme héroïne correspond à l'héroïne de rue.

<sup>3</sup> Le traitement de maintenance par méthadone reste en effet un traitement efficace selon de nombreuses études, notamment la méta-analyse de Amato et al. (2005) ou la revue de la littérature de Farrell et al. (1994).

<sup>4</sup> Les personnes dépendantes de l'héroïne représenteraient, elles, entre 0,1 à 0,5% de la population générale des pays avec une économie de marché. Les personnes dépendantes, lorsqu'elles ne sont pas en traitement, peuvent générer des coûts importants pour la société en matière de santé publique et/ou en matière de délits et d'actions judiciaires (Fischer et al., 2002).

*améliorer l'état de santé somatique et/ou psychologique, à favoriser une meilleure intégration sociale (aptitude à travailler, distanciation du milieu de la drogue, réduction de la délinquance) et à sensibiliser à la responsabilité personnelle dans la prévention du VIH/sida et des hépatites. On (re)crée ainsi des conditions de vie susceptibles de mener, à plus long terme, vers une existence exempte de drogues."(OFSP, 2004)*

## 2. Expériences étrangères

L'expérience de traitement assisté par diacétylmorphine a été évaluée dans 6 pays : en Suisse, aux Pays-Bas, en Espagne, en Allemagne, au Canada et au Royaume-Uni. Seules les expériences contrôlées randomisées comparant un traitement assisté par héroïne avec un traitement assisté par méthadone ont été citées ci-dessus<sup>5</sup>. Elles concluent toutes à l'efficacité supérieure du traitement assisté par diacétylmorphine par rapport au traitement à base de méthadone pour le groupe cible. Cependant, les évaluations n'ont pas toujours porté exactement sur les mêmes variables. Les résultats de ces études sont brièvement décrits ci-dessous.

### 2.1. En Suisse

Les premières études suisses ont été rassemblées sous le terme "PROVE". Elles ont porté sur plus de 1000 patients dans plusieurs centres entre 1994 et 1996 et elles ont conclu à l'efficacité et à la faisabilité du traitement avec prescription d'héroïne (OFSP, 2004). Le projet PROVE compte notamment une étude contrôlée randomisée réalisée sur une petite échelle (Perneger et al., 1998). En outre, en 2001, une étude de cohorte a été réalisée sur 1969 patients en traitement dans 21 centres suisses entre 1994 et 2000 (Rehm et al., 2001).

#### ➤ Résultats de l'étude contrôlée randomisée

L'étude contrôlée randomisée a étudié 51 patients pendant 6 mois sur un site à Genève. Le groupe expérimental comptait 27 patients recevant de l'héroïne pharmaceutique en injection et le groupe contrôle 24 patients recevant un traitement de leur choix. Les patients du groupe expérimental montraient une amélioration (supérieure aux patients du groupe contrôle) au niveau :

- de leur consommation d'héroïne de rue et de benzodiazépines
- de leur santé mentale,
- de leur fonctionnement social,
- des faits délinquants liés aux drogues.

Cette étude n'a pas été prise pour exemple en ce qui concerne les modalités de l'évaluation car elle ne concerne qu'un faible nombre de patients (51), étudié sur un seul site, pendant seulement 6 mois.

---

<sup>5</sup> Même si les expériences citées sont relativement récentes, l'idée d'un traitement assisté par héroïne n'est pas neuve et des traitements de ce type ont déjà été eu lieu au Royaume-Uni (Koran, 1973).



➤ **Statut du traitement**

En Suisse, la prescription d'héroïne est reconnue comme un traitement et fait partie des traitements de substitution. Dans son rapport annuel de 2006 (OFSP, 2007), l'Office fédéral suisse de la Santé publique (OFSP) rapporte que, fin décembre 2006, il y avait 1.308 patients en traitement répartis dans 23 centres. Ces derniers doivent disposer d'une autorisation spéciale de l'OFSP pour pouvoir dispenser ce traitement ; chaque patient doit également recevoir une autorisation officielle de l'OFSP pour pouvoir suivre le traitement avec prescription d'héroïne. Le nombre de places disponibles pour le traitement est de 1.429 unités et le taux moyen d'occupation est de 91%.

## 2.2. Aux Pays-Bas

➤ **Résultats de l'étude contrôlée randomisée**

Aux Pays-Bas, une étude contrôlée randomisée a porté sur 549 patients sur 6 sites (van den Brink et al., 2003). L'étude au design complexe comprenait notamment un groupe expérimental de patients recevant de l'héroïne en injection, un groupe expérimental recevant de l'héroïne en inhalation et un groupe contrôle de patients recevant uniquement de la méthadone orale. L'étude durait 12 mois. Les patients recevant de la diacétylmorphine recevaient également un complément de méthadone orale. Les patients du groupe contrôle restaient dans l'institution dans laquelle ils suivaient un traitement avant d'être inclus dans l'étude.

Cette étude conclut à l'efficacité supérieure du traitement par héroïne en ce qui concerne les critères primaires d'efficacité : dans le groupe expérimental, un nombre significativement supérieur de patients 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 de cocaïne ou d'amphétamines. Par contre, en ce qui concerne « la rétention dans le traitement », le groupe contrôle a montré des résultats supérieurs.

Ces résultats sont semblables pour les patients des groupes expérimentaux « inhalation » et « injection » c'est-à-dire que le mode de consommation de la diacétylmorphine n'a pas eu d'influence détectable sur les résultats.

➤ **Statut du traitement**

Aux Pays-Bas, l'étude initiale est terminée depuis plusieurs années. Par la suite, plusieurs centaines de patients supplémentaires ont été inclus et les centres existants se sont multipliés : en tout, 15 centres seront opérationnels fin décembre 2007<sup>6</sup>. En outre, depuis la fin du mois de décembre 2006, la diacétylmorphine est reconnue comme un médicament aux Pays-Bas sous sa forme injectable (CBG-MEB, 2006a, Décembre 19) et sous sa forme inhalable (CBG-MEB, 2006b, Décembre 19).

---

<sup>6</sup> Communication personnelle d'un membre du CCBH, lors d'une visite au centre de traitement par héroïne de Rotterdam, le 29 octobre 2007. Le CCBH ou « Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden » est l'organisme des Pays-Bas qui organise et supervise les centres de traitement par héroïne ([www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl)).

En 2007, le traitement par héroïne gardait un statut expérimental et les nouveaux patients ne pouvaient entrer en traitement qu'à condition d'être inclus dans une nouvelle étude qui testait une technique pour inciter les patients à arrêter leur consommation parallèle de cocaïne<sup>7</sup>.

### **2.3. En Espagne**

#### **➤ Résultats de l'étude contrôlée randomisée**

L'étude contrôlée randomisée espagnole a porté sur 62 patients suivis pendant 9 mois sur un seul site (March et al., 2006). Les patients ont été répartis en 2 groupes : le groupe expérimental recevant de l'héroïne en injection et le groupe contrôle recevant de la méthadone orale. Quarante-quatre patients ont été jusqu'au bout des neuf mois de traitement. Les patients du groupe expérimental ont montré une amélioration supérieure de leur situation par rapport aux patients du groupe contrôle aux niveaux :

- de leur santé physique,
- de leurs problèmes de drogues (l'article cité ci-dessus est peu explicite à ce niveau),
- et de la réduction de leurs comportements à risque.

Une autre étude aurait été conduite à Barcelone comparant l'efficacité pharmacologique de trois substances prises sous forme orale : l'héroïne (groupe expérimental), la morphine (groupe expérimental) et la méthadone (groupe contrôle). Les résultats de cette étude sur un faible échantillon de patients ne sont pas encore disponibles (Fischer et al., 2007).

#### **➤ Statut du traitement**

En août 2006, les patients continuaient à recevoir leur traitement par héroïne à titre humanitaire, "tratamiento compasivo" (Ruiz, 2006, 3 août). De nouveaux patients pouvaient intégrer les places disponibles dans le cadre d'une étude de suivi mais le traitement n'était pas reconnu comme un traitement régulier par l'Etat fédéral espagnol (Fischer et al., 2007).

### **2.4. En Allemagne**

#### **➤ Résultats de l'étude contrôlée randomisée**

L'étude allemande (Haasen et al., 2007) est la dernière et la plus importante des études contrôlée randomisée sur le sujet puisqu'elle a concerné 1015 patients répartis sur 7 sites. Elle a comparé un traitement à base d'héroïne en injection avec un même traitement à base de méthadone. Il s'agit, d'une part, de l'étude la plus importante en termes de patients inclus et, d'autre part, de celle qui a le plus limité les différences de traitement entre le groupe expérimental et le groupe contrôle : tous les patients inclus ont eu un nouveau traitement, avec une nouvelle équipe et ont bénéficié de la même offre au niveau psychosocial.

Un nombre significativement supérieur de patients dans les groupes expérimentaux (traitement à base d'héroïne) ont répondu aux deux critères d'efficacité primaires c'est-à-dire :

---

<sup>7</sup> Communication personnelle d'un membre du personnel du centre, lors d'une visite au centre de traitement par héroïne de Rotterdam, le 21 septembre 2007.

- une amélioration de la santé physique et/ou mentale (sans détérioration dans l'autre domaine de santé),
- une réduction de l'usage d'héroïne de rue (sans augmentation de la consommation de cocaïne).

Les patients du groupe expérimental ont également montré un taux de rétention supérieur à ceux du groupe contrôle<sup>8</sup>.

Une étude complémentaire a été réalisée pendant 12 mois supplémentaires sur les patients qui sont restés dans le traitement par héroïne (Verthein et al., 2008). Cette étude a montré que les améliorations constatées dans les premiers 12 mois de traitement se sont maintenues pendant les 12 mois suivants : aux niveaux santé, consommation d'héroïne de rue et criminalité. Les changements les plus importants à ces niveaux se sont produits dans les 6 premiers mois de traitement (et surtout lors du premier mois). Par contre, au niveau social, les patients ont continué à améliorer leur situation pendant la deuxième année de traitement.

### ➤ Statut du traitement

Les patients inclus dans l'étude ont pu continuer leur traitement assisté par diacétylmorphine et de nouveaux patients ont pu être inclus dans l'étude.

En 2007, les centres de traitement par diacétylmorphine pouvaient demander une agrégation pour continuer ce traitement jusqu'en 2010. En novembre 2007, seul le centre de Francfort avait obtenu cette autorisation<sup>9</sup>. En 2009, le traitement par diacétylmorphine a été légalisé.

## 2.5. Au Canada

Une autre étude s'est déroulée au Canada sur deux sites (Vancouver et Montréal) avec 251 sujets au total. Cette étude a comparé principalement deux groupes : un groupe expérimental de 115 patients recevant de l'héroïne injectable (groupe expérimental) avec un groupe contrôle de 111 patients recevant de la méthadone orale. Un troisième groupe de 24 patients a reçu de l'hydromorphone injectable en double aveugle avec l'héroïne injectable. Contrairement aux autres études, cette dernière n'a recruté que des patients qui n'étaient pas en traitement par méthadone depuis au moins 6 mois (Schechter, 2007, March). Ce critère a d'ailleurs compliqué le recrutement des patients qui a commencé au début de 2005 et ne s'est terminé qu'en mars 2007 (The NAOMI Study Team, 2008, October). Les résultats de l'étude confirment les résultats des études précédentes (Oviedo-Joekes et al., 2009) : au niveau de la rétention dans le traitement et au niveau de la diminution de l'usage d'héroïne de rue et de la criminalité, les patients du groupe expérimental ont montré une amélioration supérieure par rapport aux patients du groupe méthadone. L'équipe de recherche a découvert un autre résultat intéressant : les résultats du groupe "hydromorphone" sont semblable à ceux du groupe expérimental et, en outre, 23 de ces 24 patients ont pensé qu'ils recevaient de l'héroïne

---

<sup>8</sup> Le taux de rétention est supérieur pour le groupe expérimental que le calcul porte sur tous les patients inclus dans l'étude (analyse en « intention-to-treat ») ou sur tous les patients qui ont commencé le traitement : un grand nombre de patients du groupe contrôle ont en effet abandonné l'étude juste après la randomisation.

<sup>9</sup> Communication personnelle d'un médecin lors d'une visite au centre de traitement par héroïne de Francfort, le 14 novembre 2007.

injectable. Malgré le petit nombre de patients impliqués dans cette partie de l'expérience, l'hydromorphone semble une alternative intéressante dans le cadre du traitement assisté par héroïne. Cette substance offre des avantages au niveau légal (The NAOMI Study Team, 2008, October 17). Le traitement des patients inclus dans l'expérience a été arrêté à la fin de l'étude.

## **2.6. Au Royaume-Uni**

Une autre étude contrôlée, randomisée et multicentrique s'est déroulée au Royaume-Uni sur 3 sites. Elle avait pour objectif de comparer deux groupes expérimentaux (l'un recevant de l'héroïne injectable et l'autre de la méthadone injectable) avec un groupe contrôle recevant un traitement optimisé à base de méthadone orale (dosage élevé, délivrance quotidienne). Les 150 patients de l'étude répartis en 3 groupes égaux ont été suivis pendant 6 mois<sup>10</sup> (Lintzeris et al., 2006). Les résultats préliminaires de l'étude ont été communiqués en 2009. Selon ceux-ci, les patients en traitement par héroïne ont montré une diminution nettement plus importante de l'héroïne de rue que les autres patients (Action on Addiction, 2009).

## **2.7. Conclusions**

Les modalités du traitement sont globalement similaires dans ces pays : délivrance de diacétylmorphine dans un cadre strict, sous contrôle médical, associé à un traitement psychosocial. Le groupe cible est également semblable : des patients sévèrement dépendants de l'héroïne depuis des années, en mauvaise santé physique et mentale et en échec thérapeutique avec les traitements existants (Rehm et Fischer, 2008). Le nombre de patients concernés est faible en raison des conditions strictes d'inclusion<sup>11</sup>. Les études terminées montrent toutes une amélioration de l'état de santé du patient supérieure dans le groupe recevant de la diacétylmorphine.

Malgré ces similarités, les expériences précédentes comportent trop de différences au niveau méthodologique pour permettre une méta-analyse rigoureuse (Ansseau et al., 2005 ; Fischer et al., 2007). En outre, comme le notent Benedikt Fischer et ses collègues (2007), la dépendance à l'héroïne et ses conséquences surviennent dans des environnements distincts (notamment au niveau culturel, système de soins, etc.). Ces seules constatations justifient le recours à une évaluation rigoureuse lors d'une nouvelle expérience de ce traitement.

## **3. Objectif du projet pilote belge**

Etant donné le caractère globalement positif des expérimentations étrangères, il a été décidé de tester cette offre thérapeutique par la mise en place d'un projet pilote à Liège.

L'objectif du projet pilote actuel consiste à vérifier si le traitement à base de diacétylmorphine est plus efficace que les traitements existants à base de méthadone pour le groupe cible concerné. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée où 200 "sujets seront aléatoirement

---

<sup>10</sup> Communication personnelle lors d'une visite au centre de Londres le 30 janvier 2008.

<sup>11</sup> D'après les discussions avec les chercheurs étrangers, plusieurs études ont d'ailleurs rencontré des problèmes importants pour recruter le nombre requis de patients : en Allemagne, en Espagne, au Canada et au Royaume-Uni.

répartis en deux groupes parallèles" de personnes sévèrement dépendantes à "l'héroïne, recevant sous contrôle médical, soit de la diacétylmorphine", soit un traitement existant à base de méthadone (Anseau et al., 2005). Les patients des deux groupes bénéficieront en outre d'un suivi psychosocial, qu'ils doivent s'engager à suivre dans une des institutions partenaires du projet pilote. Ces institutions doivent offrir un suivi psychosocial dans des conditions semblables. Les patients du groupe contrôle recevront de la méthadone dans une institution existante. De cette manière, ce projet pilote permettra de déterminer si un traitement assisté par diacétylmorphine peut apporter une plus-value aux patients du groupe cible par rapport aux traitements actuels assistés par méthadone. Il s'agit également d'évaluer si ce traitement est plus efficace pour le groupe cible en termes de santé publique, ainsi qu'au niveau sociétal, et dans quelle mesure ce nouveau traitement peut s'intégrer parmi les traitements existants et dans l'environnement urbain.

Liège s'est proposée pour réaliser cette étude, notamment parce que ce projet pilote s'inscrit dans son plan stratégique en matière de drogues et qu'il a fait l'objet d'un consensus politique.

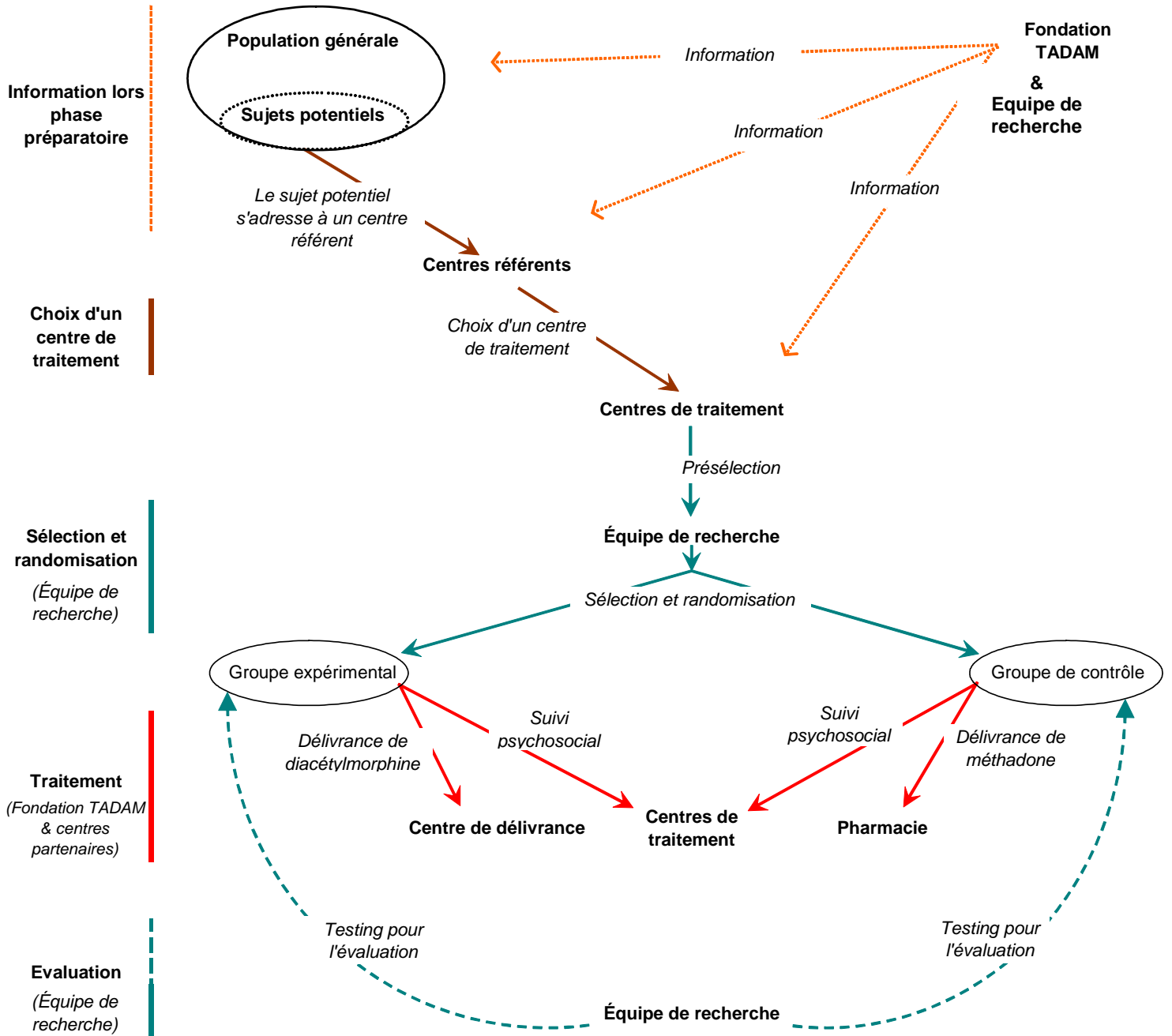
#### 4. Déroulement du projet

Le déroulement du projet est brièvement décrit ci-dessous ainsi que dans le schéma qui suit.

- Une *équipe de recherche* dépendant de l'Université de Liège a rédigé ce *protocole* et, sur cette base, elle réalise l'évaluation du projet pilote.
- La *Fondation privée TADAM* organise le *centre TADAM* où se fera le traitement assisté par diacétylmorphine et conclut avec les institutions qui le souhaitent une convention de partenariat. Les institutions qui signent cette convention sont appelées « *centres partenaires* » dans la suite de ce document.
- Les sujets potentiels doivent passer par un de ces *centres partenaires* avant de faire partie du projet. Les personnes qui ne sont pas en traitement dans un *centre partenaire* devront en choisir un parmi la liste des *centres partenaires*.
- Chaque *centre partenaire* envoie à l'*équipe de recherche* le ou les sujets potentiels.
- L'*équipe de recherche* vérifie si le sujet potentiel correspond aux critères d'inclusion, procède à une première évaluation et applique ensuite aux sujets éligibles la procédure de randomisation.
- Les patients tirés au sort pour le groupe expérimental vont dans le *centre TADAM* dirigé par la *Fondation privée TADAM* ; les autres continuent ou débutent leur traitement par méthadone dans le *centre partenaire*. Tous les sujets de l'étude vont dans leur *centre partenaire* pour leur suivi psychosocial.
- La période de traitement commence en même temps que la période d'inclusion et les premiers patients sélectionnés dans le groupe expérimental vont directement au *centre TADAM* pour la prescription, la délivrance et l'administration de diacétylmorphine.
- L'*équipe de recherche* suit et évalue tous les patients pendant leurs 12 mois de traitement, elle évalue l'ensemble du projet pilote et elle surveille le respect du protocole.
- Après leurs 12 mois de traitement, avec l'aide du *centre partenaire*, le médecin prescripteur du *centre TADAM* aide chaque patient du groupe expérimental à choisir le

traitement qui lui convient le mieux. Les patients du groupe contrôle continuent leur traitement dans le *centre partenaire*.

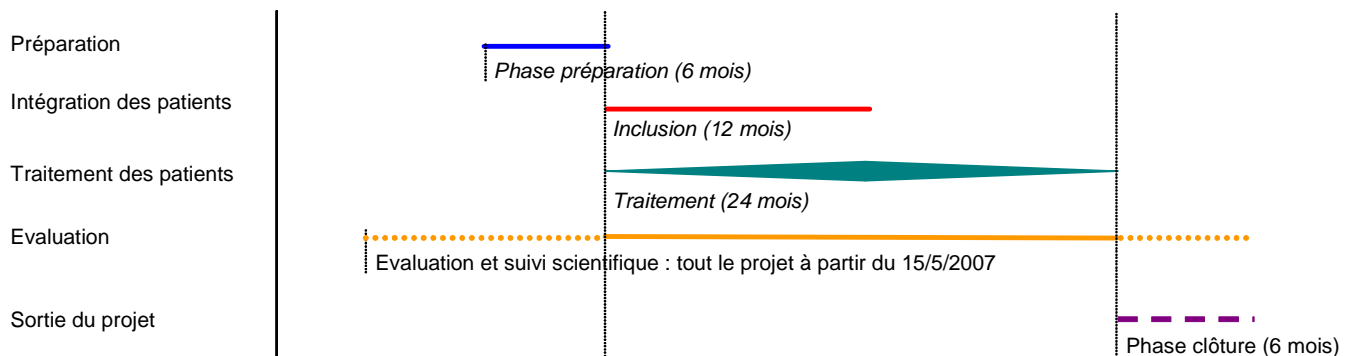
- Lors de la période de clôture, quand tous les résultats ont été analysés, le rapport final de l'évaluation est rédigé par l'équipe de recherche,
- Comme il est expliqué ci-dessous, diverses autorités surveillent l'expérience et le respect des modalités du protocole pendant toute la durée du projet.



## 5. Durée du projet

La période de recrutement des patients est de 12 mois. Les patients sont traités aussi tôt que possible après le recrutement pour éviter de perdre des patients à la suite d'une trop longue période d'attente. Chaque patient est traité et suivi par *l'équipe de recherche* pendant 12 mois. Cela porte la durée totale des périodes d'inclusion et de traitement à 2 ans : le *centre TADAM* sera dès lors ouvert pendant 2 ans.

La totalité du projet pilote s'étale sur 36 mois en comptant la phase préparatoire de 6 mois et la phase de clôture de 6 mois également<sup>12</sup>.



**Préparation :** La préparation comprend notamment la mise à jour du protocole, la mise en place de l'infrastructure, la communication autour du projet, l'élaboration du partenariat avec le psychosocial, le recrutement du personnel.

**Intégration des patients :** Cette période dure un an maximum et elle s'arrête plus tôt si les 200 patients ont été intégrés (100 pour la diacétylmorphine et 100 pour le groupe contrôle méthadone)

**Traitement des patients :** Chaque patient sera traité pendant 12 mois. Le traitement des patients peut débuter dès que les premiers patients sont inclus dans l'étude. La période de traitement prend fin un an après le début de la période d'inclusion de manière à ce que les derniers patients inclus puissent être également traités pendant 12 mois.

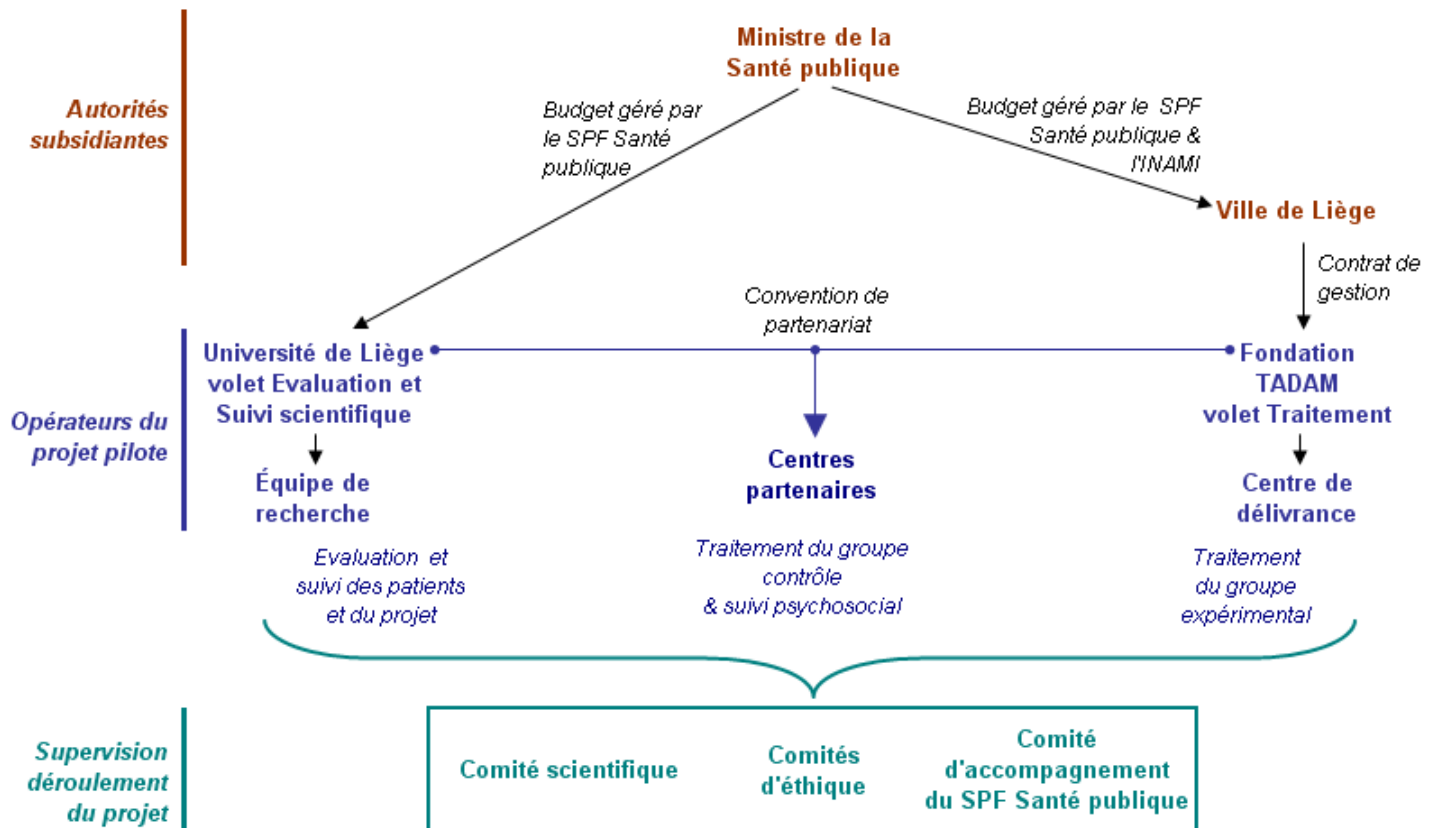
**Evaluation scientifique :** L'évaluation comprend la préparation de l'étude scientifique pendant la période de préparation d'au moins 6 mois ; le suivi des 200 patients pendant 12 mois chacun ; la publication et diffusion des résultats lors des 6 mois de clôture.

**Sortie du projet :** La sortie du projet comprend l'arrêt du traitement pour les patients, la réorientation des patients et l'arrêt des contrats d'emploi du personnel ainsi que la finalisation des derniers rapports.

## 6. Responsabilités et supervision

Comme il est indiqué dans le schéma ci-dessous, plusieurs autorités au niveau fédéral et local sont impliquées dans la réalisation et la supervision du projet pilote.

<sup>12</sup> Quatre mois et demi (du 15/5/2007 au 30/09/2007) ont été ajoutés à cette période pour permettre à l'équipe de recherche d'adapter la protocole avant le début de la phase préparatoire.



### 6.1. Description des opérateurs principaux et de leurs responsabilités

Deux opérateurs sont chargés d'organiser le projet pilote : une *équipe de recherche* de l'Université de Liège, pour le volet Evaluation et suivi scientifique du projet pilote, et la *Fondation privée TADAM*, pour le volet Traitement.

#### ➤ L'Université de Liège et le volet Evaluation et suivi scientifique

L'Université de Liège assure le volet *Evaluation et suivi scientifique* du projet. A cet effet, une *équipe de recherche* de l'Université a rédigé ce protocole qui détermine les modalités du projet pilote. Cette même équipe évalue le déroulement du projet pilote. L'*équipe de recherche* pluridisciplinaire est composée de chercheurs scientifiques sous la responsabilité des professeurs chargés de l'étude : Marc Anseau, chef du service de psychiatrie, et André Lemaître, du service de criminologie. Le professeur Marc Anseau assume seul les responsabilités de promoteur pour les deux volets de l'étude, à savoir le traitement assisté par diacétylmorphine dans le *centre TADAM* ainsi que l'évaluation scientifique des deux procédures de traitement. La première chercheuse engagée dans l'équipe de recherche, Isabelle Demaret, licenciée en santé publique, a été chargée de rédiger le protocole, de préparer l'évaluation et de coordonner le travail de l'équipe de recherche. Trois autres chercheurs détenteurs d'une licence ou d'un master en sciences humaines seront engagés pour compléter l'équipe de recherche ainsi qu'un médecin pour les examens cliniques.

#### ➤ La Fondation privée TADAM et le volet Traitement

La réalisation du volet Traitement a été confiée la Ville de Liège par le Ministre de la Santé publique. La Ville a constitué une fondation privée, la Fondation TADAM, pour gérer ce



volet Traitement qui comprend notamment l'organisation du *centre TADAM* où se fera la délivrance de diacétylmorphine. Sur base d'un partenariat avec cette *Fondation*, des institutions psychosociales existantes (*les centres partenaires*) assureront le suivi psychosocial de l'ensemble des patients de l'étude ainsi que la prescription de méthadone pour les patients du groupe contrôle.

### **Rôle de la Fondation**

La Fondation privée TADAM a dès lors deux rôles distincts :

- la gestion du volet Traitement en général, notamment de la convention de partenariat avec les centres partenaires pour l'ensemble des patients du projet pilote,
- la gestion du *centre TADAM* et du traitement des patients du groupe expérimental.

Chaque centre partenaire reste cependant responsable du traitement par méthadone qu'il donne aux patients du groupe contrôle, selon les règles en vigueur dans ce centre.

### **Membres et adresses de la Fondation**

Cette Fondation privée a publié ses statuts aux annexes du Moniteur belge le 26/02/2009. Elle est composée de 6 membres fondateurs : la Ville de Liège, l'Intercommunale "Centre Hospitalier Régional de la Citadelle" située à Liège, l'Intercommunale de Soins Spécialisés de Liège "ISoSL", l'Association intercommunale de soins et d'hospitalisation "AISH" de Seraing, l'ASBL "Centre Hospitalier Chrétien" de Liège et la Province de Liège.

Le siège social est établi à 4000 Liège en l'Hôtel de Ville, place du Marché 2. Mais l'adresse courrier et le siège administratif sont situés à 4000 Liège, boulevard Piercot 2.

Le lieu d'implantation du *centre TADAM*, là où les patients du groupe expérimental recevront de la diacétylmorphine, est situé à 4000 Liège, dans le bâtiment à l'angle des rues de la Régence et Florimont.

Le président du conseil d'administration de la Fondation privée TADAM est le docteur Michel Vergnion, domicilié à 4050 Chaudfontaine, avenue des Thermes 140. Il est médecin-urgentiste, chef du Service des Urgences du "Centre Hospitalier Régional de la Citadelle".

## **6.2. Autorités subsidiantes**

Le Ministre fédéral de la Santé publique, via un budget géré par le SPF Santé publique<sup>13</sup> et l'INAMI, subventionne une grande partie du projet.

### **➤ Volet Evaluation et suivi scientifique**

Le Ministre fédéral de la Santé publique a établi la convention avec l'Université de Liège pour le volet Evaluation et suivi scientifique.

---

<sup>13</sup> Le Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement est appelé dans ce document simplement « SPF Santé publique ».

➤ **Volet Traitement**

Par un arrêté ministériel, le Ministre de la Santé publique a alloué à la Ville de Liège un subside du Fonds Assuétudes pour la première tranche du volet Traitement. La Ville a confié à la *Fondation privée TADAM* la gestion de ce volet Traitement et du budget qui y est alloué. La Ville elle-même contribue pour une partie à ce budget.

**6.3. Supervision**

L'étude sera conduite conformément (Anseau et al., 2005) :

- au texte de la Déclaration d'Helsinki<sup>14</sup> ;
- aux directives de la Communauté Européenne concernant les Bonnes Pratiques Cliniques pour les études réalisées chez l'homme<sup>15</sup> ;
- à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004 ;
- au respect de la déontologie médicale ;
- aux règles de protection de la vie privée ;
- aux procédures décrites dans ce protocole d'étude.

➤ **Approbation du protocole**

En 2010, avant le début de l'étude, ce protocole a reçu l'accord officiel :

- du Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège,
- du Comité d'Ethique du CHR La Citadelle,
- du Comité d'Ethique du Centre Hospitalier ISOSL,
- de la Commission Médicale Provinciale de Liège,
- du Conseil provincial de l'Ordre des Médecins de Liège
- et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

➤ **Exécution du projet**

Le déroulement du projet et le respect du protocole sont supervisés par plusieurs comités :

- *Comités d'éthique*

Les comités d'éthique qui ont approuvé le protocole devront valider les adaptations qui seraient faites au protocole au cours du projet pilote.

- *Comité d'accompagnement du volet Evaluation et suivi scientifique*

Un Comité scientifique composé d'experts belges et étrangers surveille le déroulement de l'expérience et l'évaluation scientifique. Ce comité est défini dans la convention entre le

---

<sup>14</sup> Adopté par l'Assemblée Médicale Mondiale en Juin 1964, modifiée à Tokyo en octobre 1975, à Venise en octobre 1983, à Hong Kong en septembre 1989 et à Sommerset West en octobre 1996.

<sup>15</sup> GCP III/3976/88 final and EC directive 91/507/EC.

Ministre de la Santé publique et l'Université de Liège. Le premier Comité scientifique, qui s'est réuni le 17 juin 2008 avec les experts étrangers<sup>16</sup>, a donné un avis favorable sur le protocole. Suivant les conseils des experts, certaines précisions ont été amenées dans le protocole. Le seul changement important concerne le critère d'efficacité qui a été modifié.

- *Comité d'accompagnement du volet Traitement*

Un Comité d'accompagnement est constitué avec des représentants des autorités concernées, notamment celles qui subventionnent le projet (cabinet de la Ministre de la Santé publique, SPF de la Santé publique, agence fédérale des médicaments et des produits de santé, autorités politiques de la Ville de Liège, parquet, autorités médicales, Université de Liège, Fondation privée TADAM, etc.).

➤ **Budgets**

Deux autorités principales<sup>17</sup> surveilleront l'utilisation du budget :

- Le SPF Santé publique surveille l'exécution de la convention par l'Université de Liège pour l'évaluation et le suivi scientifique de l'étude. De même, il surveille l'exécution des obligations de la Ville de Liège qui a reçu un subside pour la réalisation du volet Traitement.
- La Ville de Liège surveille l'exécution de la convention qu'elle a contractée avec la *Fondation privée TADAM* pour la réalisation du traitement.

---

<sup>16</sup> Les experts désignés et présents lors de ce Comité scientifique étaient les professeurs Wim van den Brink (Université d'Amsterdam et directeur scientifique de l'étude de HAT aux Pays-Bas), Christian Haasen (Université de Hambourg et directeur scientifique de l'étude HAT en Allemagne), Serge Brochu (Université de Montréal et qui a participé à l'étude HAT du Canada), Brice de Ruyver (Université de Gand) et Bernard Sabbe (Université d'Anvers).

<sup>17</sup> En outre, les autorités qui subsidieront le projet de façon complémentaire comme le SPF Justice surveilleront l'utilisation des montants qu'ils auront alloués.

## II MÉTHODE D'ÉLABORATION DU PROTOCOLE

### 1. Premières versions du protocole

Sous la direction des professeurs Marc Ansseau, André Lemaître et Michel Bron, la première version de ce protocole a été rédigée en 1998 par Jean Reggers sous le titre « Protocole clinique. Délivrance d'héroïne sous contrôle médical. ». Ce protocole a été actualisé plusieurs fois. L'Université de Liège a encore mis à jour ce protocole et l'a publié en 2005 dans le cadre d'une étude subventionnée de la Politique Scientifique Fédérale (Ansseau et al., 2005). Dans cette étude, se trouvait déjà une partie des bases scientifiques du projet pilote belge. Suite aux modifications et précisions intervenues depuis 2005, la version actuelle a été réécrite par Isabelle Demaret, sous la direction des professeurs Marc Ansseau et André Lemaître, mais l'esprit du protocole n'a pas changé.

### 2. Décisions politiques

Même si l'esprit du protocole initial a été conservé autant que possible, le projet actuel est légèrement différent suite aux décisions prises par les ministres fédéraux de la Santé publique et de la Justice<sup>18</sup>. Voici les modifications principales entraînées par ces décisions politiques :

- La dénomination de l'expérience devient "*projet pilote de traitement assisté par diacétylmorphine*". Elle a été choisie par référence à la dénomination anglaise de ce type de traitement, "*Heroin-Assisted Treatment*" ou "*H.A.T.*", et pour insister sur le fait que le traitement ne réside pas dans la seule délivrance d'une molécule mais surtout dans le suivi médical et psychosocial qui accompagne cette délivrance. Pour simplifier, le projet est aussi dénommé "*Projet TADAM*".
- L'expérience se déroulera à Liège, sur un seul site.
- Les patients devront résider dans l'arrondissement judiciaire liégeois depuis 12 mois.
- L'expérience comportera 200 patients répartis également entre le groupe expérimental recevant de la diacétylmorphine et le groupe contrôle recevant un traitement existant par méthadone.
- La période d'inclusion sera d'un an et chaque patient sera traité durant 12 mois.
- Le groupe contrôle recevra un traitement par méthadone tel qu'il est habituellement donné dans une des institutions de soins existantes, partenaires du projet. Le traitement par méthadone ne sera donc pas modifié par rapport aux traitements habituels donnés par l'institution puisque l'objectif de l'expérience est de comparer un nouveau traitement par diacétylmorphine avec les traitements existants dans l'arrondissement judiciaire liégeois.
- Deux opérateurs indépendants l'un de l'autre s'occuperont de l'expérience : l'Université de Liège pour le volet *Evaluation et suivi scientifique* et la *Fondation privée TADAM* en ce qui concerne le volet *Traitement*.

<sup>18</sup> Ces décisions ont été reprises dans un communiqué de presse publié le 12 février 2007 sur le site Internet du Ministre fédéral de la Santé publique, Rudy Demotte (Demotte, 2007, 12 février). De nombreux points de ce document ont été repris dans ce protocole.

### 3. Modèles à l'étranger

Le protocole initial a été également précisé sur base des expériences à l'étranger. La Suisse, les Pays-Bas et l'Allemagne constituent les principaux pays de référence pour cette étude. Dans ces pays, les objectifs du traitement assisté par diacétylmorphine sont semblables à ceux du projet belge (offrir un traitement complémentaire pour les patients résistant aux autres traitements) et ce traitement s'adresse au même groupe cible (des patients gravement dépendants de l'héroïne dont l'état de santé est précaire).

L'expérience de ces pays a été utilisée non seulement sur base des documents de référence (voir notamment : CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006 ; OFSP, 2004) mais également sur base de visites faites dans ces pays en 2006 (à Cologne, à Genève et à Amsterdam) et en 2007 (à Rotterdam et à Francfort). Deux autres visites de centres de traitement par diacétylmorphine ont été faites : à Londres en 2008 et à Maastricht en 2009.

#### ➤ Modèles principaux de l'évaluation scientifique

La Suisse nous a servi de référence en ce qui concerne les modalités du traitement assisté par diacétylmorphine<sup>19</sup> car ce modèle suisse a été utilisé dans les expériences postérieures (consultées dans le cadre de l'élaboration de ce protocole) : aux Pays-Bas, en Espagne, en Allemagne, au Canada et au Royaume-Uni. Les études aux Pays-Bas et en Allemagne ont donc porté sur ce modèle particulier de traitement (prescription médicale de la diacétylmorphine, délivrance de diacétylmorphine dans un centre sécurisé, supervision de l'administration par une équipe d'infirmier) visant un groupe cible particulier (consommateurs réguliers d'héroïne de rue, dépendant de l'héroïne depuis de nombreuses années et présentant des problèmes de santé, de polyconsommation et d'intégration sociale).

Mais la Suisse n'a pas été prise comme exemple en ce qui concerne les modalités de l'évaluation (critères d'efficacité, outils utilisés, etc.) car la seule étude contrôlée randomisée suisse n'a porté que sur 51 patients (Perneger et al., 1998). Les expériences des Pays-Bas (CCBH, 2002) et de l'Allemagne (Naber et Haasen, 2006) ont pu par contre servir de premiers modèles en ce qui concerne les modalités de l'évaluation scientifique pour différentes raisons :

- Ces deux expériences contrôlées randomisées se sont déroulées sur base d'un protocole rigoureux et sur une grande échelle (549 patients aux Pays-Bas et 1.015 en Allemagne) et sur plusieurs sites (6 aux Pays-Bas et 7 en Allemagne). La validité statistique de leurs résultats est dès lors plus importante que celle des autres études.
- Dans l'expérience néerlandaise, le groupe contrôle a reçu un traitement à base de méthadone dans des institutions existantes et dans les conditions habituelles de ce type de traitement, ce qui le rend très proche de notre expérience belge où il s'agit également de comparer le traitement assisté par diacétylmorphine aux traitements par méthadone existants.
- Ces expériences sont récentes et les résultats sont disponibles.

---

<sup>19</sup> Elle a maintenant une expérience de 13 ans dans ce traitement et cette expérience est documentée grâce à la supervision de l'Office fédéral suisse de la Santé publique (OFSP, 2004 ; OFSP, 2006) et à diverses études suisses (voir notamment Brehmer et al., 2001 ; Frick et al., 2006 ; Perneger et al., 1998 ; Perneger et al., 2000).

Pour permettre la comparaison de notre étude avec ces deux modèles plus importants, les mêmes types d'outils ont été utilisés ainsi que les mêmes types de critères d'efficacité. Notre étude est particulièrement proche de celle des Pays-Bas.

#### **4. Autres sources**

Ce protocole a également été affiné grâce aux discussions et aux informations reçues :

- de différents acteurs belges, francophones et néerlandophones (actifs dans le domaine de l'aide et des soins ou travaillant dans une administration),
- de l'OEDT<sup>20</sup> (concernant les outils d'évaluation standards utilisés en Europe),
- et, surtout, de chercheurs impliqués dans d'autres études de traitement assisté par diacétylmorphine (notamment aux Pays-Bas, au Canada et au Royaume-Uni).

La description du partenariat avec les institutions d'aide et de soins a été élaborée, dans l'esprit des premiers protocoles, suite aux discussions avec plusieurs institutions, spécialisées dans le traitement des assuétudes.

---

<sup>20</sup> L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies ([www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu))

### III OBJECTIFS

Cette étude évalue si, et si oui, dans quelle mesure, l'implémentation de ce type de traitement est intéressante en Belgique. Sur base des résultats de l'évaluation, les conclusions de l'étude consisteront en recommandations précises sur l'utilité de ce type de traitement pour le groupe cible et sur les possibilités de l'implémenter en Belgique. Les objectifs, les critères d'efficacité et les différentes analyses sont décrits en détail dans le chapitre Evaluation.

#### 1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité supérieure du traitement à base de diacétylmorphine par rapport aux traitements existants à base de méthadone, comme cela a été démontré, pour ce groupe cible, par les études contrôlées, randomisées et multi-sites en Allemagne et aux Pays-Bas. D'après certaines de ces études, un traitement assisté par diacétylmorphine est également plus efficace en termes de santé publique.

L'expérimentation actuelle vise à déterminer si, dans le système de soins belge, le traitement assisté par diacétylmorphine tel qu'il est appliqué dans l'étude peut apporter une plus-value aux personnes du groupe cible par rapport aux traitements existants assistés par méthadone. Pour atteindre cet objectif, cette étude comparera, sous un contrôle scientifique rigoureux, un traitement à base de diacétylmorphine (groupe expérimental) avec les traitements actuels à base de méthadone (groupe contrôle).

Les personnes du groupe cible sont des personnes sévèrement dépendantes de l'héroïne qui sont en échec thérapeutique avec les traitements existants. Il s'agit soit de personnes qui suivent un traitement par méthadone où elles ne progressent pas, soit de personnes qui se trouvent à l'écart des circuits de soins après y avoir connu plusieurs échecs.

L'évaluation de l'efficacité des traitements porte sur l'évolution au cours du traitement de :

- la consommation d'héroïne de rue,
- de la santé physique et mentale,
- de l'insertion dans un mode de vie délinquant.

D'autres aspects seront étudiés (Anseau et al., 2005) :

- a) le taux de rétention dans l'étude ainsi que dans chaque traitement,
- b) la consommation d'autres substances psychoactives (y compris médicaments et alcool),
- c) la tolérance des patients aux différents traitements et la mesure des éventuels effets indésirables.
- d) l'évolution de la situation sociale des patients (notamment au niveau du logement, de la situation professionnelle et financière, des relations familiales et sociales),
- e) l'évolution de la criminalité.

#### 2. Objectifs secondaires

Il s'agit aussi d'évaluer les conditions idéales d'implémentation de ce traitement en Belgique.

## **2.1. Analyse économique**

Une analyse comparée des coûts et bénéfices des deux traitements basée notamment sur les résultats de l'étude contrôlée randomisée permettra de déterminer laquelle des deux offres de traitement analysées est la plus efficiente au niveau sociétal.

## **2.2. Autres analyses sur le centre TADAM**

D'autres analyses exploratoires porteront sur le *centre TADAM*. Il ne s'agit plus de comparer deux traitements ou d'évaluer leur efficacité mais d'explorer des aspects du *centre TADAM* qui ne sont pas abordés dans l'étude contrôlée randomisée.

L'impact du *centre TADAM* sur son environnement urbain sera étudié en coopération avec la Fondation. L'équipe de recherche étudiera les réactions des riverains, leurs éventuelles plaintes et les actions de la Fondation pour diminuer les éventuels impacts négatifs du centre sur son environnement.

Une autre partie de l'étude étudiera l'insertion du nouveau traitement dans le réseau local d'aide et de soins en assuétude.

Enfin, une enquête exploratoire étudiera le fonctionnement du *centre TADAM* du point de vue des acteurs les plus concernés par le traitement : les patients et l'équipe médicale. Une observation du fonctionnement du centre pendant les consultations permettra de compléter les interviews des patients et de l'équipe médicale.



## IV PRÉPARATION

### 1. L'équipe de recherche

Pendant la phase préparatoire, l'Université de Liège engagera les chercheurs nécessaires pour compléter l'*équipe de recherche* pour l'évaluation. Ces chercheurs seront formés sur le contenu de la recherche et sur les outils nécessaires (questionnaires et outils statistiques).

Cette période sera également l'occasion d'affiner les différentes modalités de l'évaluation, notamment celles des évaluations secondaires.

L'*équipe de recherche* prendra les contacts nécessaires pour organiser le Comité scientifique composé d'experts belges et étrangers.

### 2. La *Fondation privée TADAM* chargé du volet Traitement

Pour rappel, la *Fondation privée TADAM* a deux rôles distincts :

- la gestion du volet Traitement dans son ensemble, notamment la gestion de la convention de partenariat avec les institutions d'aide et de soins pour l'ensemble des patients du projet pilote,
- la gestion du *centre TADAM* pour les patients du groupe expérimental.

#### 2.1. Le centre TADAM

Pendant la phase de préparation, la *Fondation privée TADAM*, chargée du traitement, préparera le *centre TADAM* (infrastructure, engagement et formation du personnel, formalités administratives pour la commande et l'utilisation de diacétylmorphine).

La diacétylmorphine pour le groupe expérimental sera délivrée uniquement dans le *centre TADAM*.

#### ➤ Lieu d'implantation

Le *centre TADAM* est au centre de la ville : il est situé à Liège (4000), rue Florimont, dans un bâtiment à l'angle des rues Florimont et de la Régence, dans les anciens locaux du journal La Wallonie. Ce lieu est facilement accessible à pied et en bus.

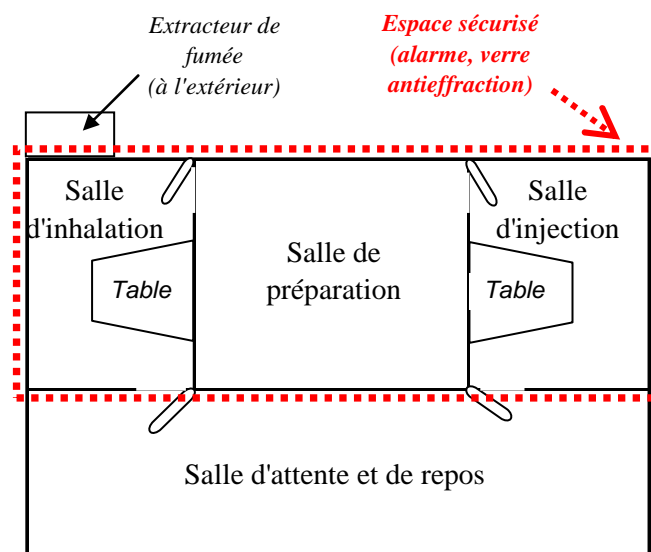
Un trop grand éloignement du centre aurait pu constituer un biais important dans l'étude. En effet, si un grand nombre de patients du groupe expérimental avaient des difficultés pour se rendre dans le *centre TADAM* et arrêtaient leur traitement à cause de ces difficultés, les résultats en matière de rétention du groupe expérimental auraient été biaisés.

Le centre est à proximité des hôpitaux de la Fondation privée TADAM. Il pourra en utiliser les services (pharmacie, service d'urgence, gestion des lois sociales). Il se situe dans l'agglomération de Liège et dans le périmètre des hôpitaux de l'agglomération disposant d'un S.M.U.R. (Service Mobile d'Urgence-Réanimation).

## ➤ Infrastructure nécessaire

L'infrastructure nécessaire pour les patients est inspirée des recommandations du Manuel suisse (OFSP, 2004) et des visites aux centres en Suisse, en Allemagne et aux Pays-Bas. La Suisse est le pays qui a le plus d'expérience dans ce type de traitement et les Pays-Bas sont les seuls à avoir des centres où se pratiquent l'administration à la fois par injection et par inhalation. Le centre TADAM contiendra également des locaux pour les examens des patients et pour les entretiens entre les patients et les chercheurs.

Le schéma ci-dessous présente un exemple de disposition des pièces spécifiquement liées à la délivrance de diacétylmorphine :



### - Salle d'injection

La salle d'injection est une salle dans laquelle se trouveront une ou plusieurs tables permettant à 6 patients au maximum<sup>21</sup> de se faire une injection en même temps. Les tables devront permettre aux infirmiers du local de préparation de surveiller les différents patients. Le local de préparation sera séparé de la salle d'injection par une baie vitrée. Une porte vitrée permettra de passer de la salle d'injection dans le local de préparation. Une autre porte permettra aux patients de rentrer dans la salle d'injection à partir de la salle d'attente.

Dans cette salle se trouvera un évier (au moins), pour permettre au patient de se laver les mains et les pieds. La salle contiendra le matériel nécessaire pour assurer des injections dans de bonnes conditions d'hygiène.

Un chariot de réanimation (avec notamment une bonbonne d'oxygène et un antagoniste aux opiacés) devra se trouver dans la salle d'administration ou à proximité immédiate.

Les patients dans la salle d'injection ne devront être visibles que par le personnel présent dans le local de préparation.

<sup>21</sup> Ce nombre correspond au nombre de personnes admises en même temps pour l'injection dans le centre de Francfort qui a compté jusqu'à 96 patients (Informations recueillies d'une visite au centre de traitement par héroïne à Francfort, le 14 novembre 2007). Ce nombre maximum de patients admissibles en même temps dans une salle d'injection peut être revu en fonction des normes admises dans les pays étrangers de référence (en Suisse, en Allemagne et aux Pays-Bas).

La salle d'injection devra être équipée d'un système d'extraction d'air de manière à pouvoir être également utilisée comme salle d'inhalation (voir ci-dessous les règles pour la salle d'inhalation).

- *Salle d'inhalation*

La salle pour l'inhalation comprendra une ou plusieurs tables permettant à 7 patients au maximum<sup>22</sup> d'inhaler en même temps la diacétylmorphine. Le nombre maximum de patients admissibles en même temps dans une salle d'inhalation peut être revu en fonction des normes admises par le CCBH<sup>23</sup> aux Pays-Bas. La table ou les tables ne devront pas empêcher les infirmiers du local de préparation de surveiller les différents patients. Le local de préparation sera séparé de la salle d'inhalation par une baie vitrée. Une porte vitrée permettra de passer de la salle d'inhalation dans le local de préparation. Une autre porte permettra aux patients de rentrer dans la salle d'inhalation à partir de la salle d'attente.

Un système d'extraction d'air devra être installé en tenant compte du fait que la diacétylmorphine chauffée dégage de la vapeur et que des résidus de diacétylmorphine se collent sur le système d'extraction qu'il faudra donc nettoyer régulièrement. Le système de ventilation devra permettre de créer comme aux Pays-Bas une pression négative dans la salle d'inhalation de manière à éviter que les vapeurs de diacétylmorphine ne sortent de la pièce.

Un chariot de réanimation (avec notamment une bonbonne d'oxygène et un antagoniste aux opiacés) devra se trouver dans la salle ou à proximité immédiate.

Les patients dans la salle d'injection ne devront être visibles que par le personnel présent dans le local de préparation.

- *Local de préparation*

Entre ces deux salles se trouvera le local de préparation. Ce local sera vitré pour permettre au personnel de voir les patients dans les deux salles d'administration et, également, dans la salle d'attente (pour surveiller l'état d'intoxication des patients avant et après l'administration, pour prévenir le trafic, repérer rapidement tout mouvement d'agressivité, etc.).

Les infirmiers pourront passer directement du local de préparation dans chaque salle d'administration.

Un comptoir (« comptoir d'accueil ») permettra aux infirmiers du local de préparation d'accueillir les patients qui rentrent dans la salle d'attente. Les infirmiers devront pouvoir passer rapidement du local de préparation dans la salle d'attente.

Les patients n'auront pas accès au local de préparation.

Un ordinateur (ou deux) sera mis dans cette salle afin de vérifier les prescriptions prévues pour chaque patient et d'encoder les doses effectivement administrées à chaque patient lors des consultations.

---

<sup>22</sup> Dans le centre de traitement par héroïne de Rotterdam, 7 patients au maximum pouvaient inhaler en même temps dans une pièce. Dans ce centre, deux pièces étaient utilisées pour les inhalations. A certains moments, l'une de ces pièces était réservée pour les injections (Visite au centre de traitement par héroïne de Rotterdam, le 21 septembre 2007).

<sup>23</sup> La « Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden » est l'organisme des Pays-Bas qui organise et supervise les centres de traitement par héroïne ([www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl)).

Le coffre-fort ou la pièce blindée où sera stockée la diacétylmorphine ne devront pas être visibles par les patients. Les patients devront tout ignorer de l'emplacement du coffre et de son système de fonctionnement.

- *Salle d'attente et de repos*

Une salle d'attente et de repos, avec suffisamment de chaises pour les patients, sera bien visible du local de préparation. Les patients passeront directement de cette pièce dans la salle d'injection ou d'inhalation. De l'eau et du café seront disponibles pour les patients.

- *Locaux nécessaires pour le personnel*

La *Fondation privée TADAM* doit prévoir les autres locaux nécessaires pour le personnel du centre TADAM (salle de réunion, cafétéria, etc.).

- *Locaux pour les entretiens avec les patients*

La *Fondation privée TADAM* doit également prévoir des locaux fermés, disponibles pour les entretiens avec les patients, non seulement pour la prescription et pour les examens médicaux nécessaires des patients dans le centre (prise d'urine et de sang, petits soins) mais également pour les entretiens d'évaluation que l'*équipe de recherche* aura avec les patients. Il faudra au moins :

- deux salles de soins (pour les prescriptions et les soins des patients),
- deux pièces supplémentaires disponibles pour les entretiens d'évaluation (lors des entretiens, ces locaux ne devront pas être un lieu de passage).

- *Divers*

Les locaux devront être clairs, propres et accueillants.

- *Sécurité du centre*

Comme le montre le schéma ci-dessus, la partie du centre qui devra absolument être sécurisée comprendra les deux salles d'administration et le local de préparation. Cette zone ne devra pas être accessible aux patients pour d'autres raisons que pour l'administration de diacétylmorphine et cela toujours sous la surveillance d'au moins deux membres du personnel. Les vitres de cette zone seront en verre antieffraction.

Pour empêcher les personnes non autorisées de rentrer, un système de sas est recommandé avec deux portes commandées à distance à partir d'un local vitré permettant au personnel de voir la personne qui souhaite rentrer.

Si nécessaire, une ou deux caméras devraient permettre de voir les personnes qui souhaitent rentrer dans le centre. Ce dispositif pourrait être complété par un portique de sécurité.

Les patients ne pourront pas rentrer dans les salles d'administration avec des sacs. Ils devront mettre leurs sacs dans une consigne surveillée avant de pouvoir rentrer dans la salle d'attente.

Voici d'autres recommandations en matière de sécurité de l'Office fédéral suisse de la Santé publique (OFSP, 2004) :

« *Le dispositif de sécurité est mis en place en étroite collaboration avec les services de police locaux. Lorsque les mesures définies d'un commun accord ont été réalisées, le dispositif doit*

*être vérifié sur place par la police. Le dispositif de sécurité doit être régulièrement vérifié quant à son fonctionnement. Au besoin, il est modifié pour plus d'efficacité. »*

#### En général

*« Les portes d'entrée sont équipées d'un système de fermeture empêchant les personnes non-autorisées d'entrer. »*

*« Les [fenêtres] sont obscurcies ou du moins protégées contre les regards extérieurs. »*

*« Pour la protection des personnes, un bouton d'alarme est directement relié à un poste de police ou une centrale de sécurité, »*

*« La procédure d'urgence indiquant comment se comporter en cas de vol à main armée doit être fixée par écrit. »*

#### Conservation des stupéfiants

*« [Le centre désigne les personnes] à qui incombe l'entière responsabilité de gérer les stupéfiants. Les personnes à qui incombe cette responsabilité établissent, par écrit, les procédures nécessaires pour la bonne exécution des tâches de gestion des stupéfiants (par exemple: organisation de la remise, accès au coffre-fort, personnes habilitées à le faire, etc.). La délégation des tâches et des compétences liées à la gestion des stupéfiants est soumise à la forme écrite. La personne qui délègue garde la responsabilité principale des activités déléguées. Les documents se rapportant à la délégation doivent être signés par la personne responsable à titre principal et par la personne à qui sont confiées ces tâches. Ces pièces écrites font partie intégrante du dispositif de sécurité. »*

*« Le coffre-fort contenant les stupéfiants doit être situé dans un local auquel les patients n'ont pas accès. Les patients ne devraient même pas avoir l'occasion de le voir. Mieux: ils devraient tout ignorer de l'endroit où sont gardés les stupéfiants et du dispositif de sécurité qui les entoure. »*

*« Afin d'en faciliter le contrôle, les stupéfiants devraient tous être stockés au même endroit. »*

*« Le local dans lequel se trouve le coffre-fort doit être équipé d'un système d'alarme. En cas d'effraction, le système d'alarme doit s'activer automatiquement pour donner l'alarme à la police. »*

*« Les stupéfiants que l'on sort du coffre-fort en vue de leur remise aux patients ne devraient, si possible, pas être acheminés par des couloirs ou des locaux utilisés par ceux-ci. Dans le cas contraire, l'on veillera à sortir les stupéfiants et à les remettre en place à des moments où ces lieux ne sont pas ouverts aux patients. »*

*« La solution optimale consiste à se procurer un coffre-fort sécurisé par un système de codes permettant d'identifier les personnes qui en commandent l'ouverture. A l'achat, les équipements permettant l'enregistrement des dernières manipulations effectuées et de l'identité des personnes y ayant procédé ne sont pas beaucoup plus coûteux que les équipements n'offrant pas ces possibilités. »*

*« Seules les personnes dont le cahier des charges comprend expressément la manipulation des stupéfiants doivent avoir accès au coffre-fort. »*

« En dehors des brefs moments au cours desquels il est nécessaire de l'ouvrir pour y prendre ou y remettre les stupéfiants, le coffre-fort doit rester constamment fermé. » (OFSP, 2004)

- *Sécurité des patients*

« Toutes les dispositions nécessaires doivent être prises aux plans organisationnel, personnel et matériel pour garantir une gestion adéquate des urgences médicales :

*Le personnel qui administre les traitements doit être formé aux urgences médicales (...).*

*Il existe une procédure d'urgence écrite, dans laquelle le comportement que doit adopter le personnel est précisément décrit.*

*Le matériel indispensable pour intervenir en réanimation (trousse de secours, antagonistes des opiacés tels que le Narcan, etc.) est stocké à un endroit en tout temps accessible à l'ensemble du personnel soignant (...). Ce matériel doit être complet et immédiatement utilisable, raison pour laquelle il est régulièrement contrôlé. » (OFSP, 2004).*

➤ **Heures de consultation**

Le centre TADAM sera accessible trois fois par jour, tous les jours y compris les week-ends et jours fériés. Il y aura trois périodes de consultation par jour d'au moins 2 heures chacune (la durée des consultations peut être plus longue si le nombre de patients l'exige).

La priorité devra être donnée aux patients qui ont une activité professionnelle ou qui suivent une formation professionnelle reconnue, en leur ménageant éventuellement une plage horaire spécifique (par exemple, leur permettre de venir dès 8h le matin ou même avant 8h et jusqu'à 18h le soir).

« Les heures d'ouverture doivent être suffisamment longues pour éviter toute précipitation dans la remise tout en restant assez courtes pour prévenir la formation de petites scènes temporaires aux alentours du centre. » (OFSP, 2004).

➤ **Personnel nécessaire**

Le personnel engagé par le centre TADAM devra comporter au minimum :

- *Coordinateur*

Un *coordinateur du volet Traitement* sera engagé à temps plein pour toute la durée du projet depuis la phase préparatoire jusqu'à la phase de clôture. Ce coordinateur devra être titulaire d'un diplôme universitaire et avoir une expérience de plusieurs années dans le domaine des dépendances.

- *Médecins*

Le médecin responsable de la prescription devra avoir une expérience de plus de 10 ans dans le soin des patients dépendant des opiacés et notamment dans la prescription de méthadone. Il devra être titulaire d'une formation de psychiatre et il sera engagé au moins à mi-temps.

Un médecin engagé à mi-temps assurera les soins médicaux des patients du groupe expérimental. Il aura également plusieurs années d'expérience dans le soin des personnes dépendant des opiacés.

- *Équipe d'infirmiers*

Un infirmier-chef à temps plein sera engagé dès la phase de préparation jusqu'à la phase de clôture. Il devra avoir une expérience de plusieurs années dans une structure de soins et, si possible, avec des personnes dépendant des opiacés.

En plus de l'infirmier-chef, une équipe d'au moins 8 infirmiers (équivalents temps plein) sera engagée pendant la période d'ouverture du *centre TADAM* (24 mois). Ces infirmiers devront avoir si possible une expérience de plusieurs années dans le travail avec des personnes dépendant des opiacés. Ils devront au minimum avoir suivi une formation spécifique les préparant au travail dans le *centre TADAM*.

- *Secrétariat*

Un(e) secrétaire administratif(ve) et comptable sera engagé(e) au moins à mi-temps avant le début de la phase d'inclusion jusqu'à la phase de clôture.

- *Educateur*

Un éducateur chargé d'aider le *coordinateur du volet Traitement* dans la communication avec les riverains sera engagé dès la phase préparatoire et pendant une partie de la phase de clôture. Cette personne devra avoir de l'expérience dans le travail avec des personnes dépendant des opiacés.

➤ **Permanence pendant les heures d'ouverture du centre**

L'équipe d'infirmiers devra assurer une permanence de 2 à 4 infirmiers au minimum pendant les trois consultations quotidiennes. Si le nombre de patients traités en même temps c'est-à-dire présents dans les deux salles d'administration n'est pas de plus de 5, deux infirmiers suffiront ; autrement, au moins 3 infirmiers devront être présents (CCBH, 2002).

Le chef infirmier ainsi que le médecin généraliste peuvent également aider à assurer les permanences et la surveillance de l'administration.

Pendant l'administration de diacétylmorphine, trois personnes au moins devront être présentes dans le *centre TADAM*. De cette manière, si un patient a besoin d'une réanimation, deux membres du personnel médical, formés à la réanimation, pourront s'en occuper pendant qu'une troisième personne (au moins) surveillera l'administration de diacétylmorphine par les autres patients.

➤ **Formation du personnel**

Le personnel du *centre TADAM* devra posséder une expérience dans le traitement des personnes dépendant des opiacés. Le *centre TADAM* sera chargé d'assurer à son personnel les formations complémentaires nécessaires avant les premiers traitements pour mettre l'équipe médicale au courant des modalités du traitement assisté par héroïne sur base des expériences à l'étranger et sur base du protocole. La formation de l'équipe médicale comprendra la formation aux techniques de réanimation.

➤ **Formalités administratives**

La *Fondation privée TADAM* doit le plus tôt possible régler les formalités nécessaires pour obtenir la diacétylmorphine et pouvoir l'utiliser sous forme injectable et inhalable.

➤ **Règlement d'ordre intérieur**

Un règlement d'ordre intérieur clair devra être élaboré pendant la phase préparatoire (voir le point Règlement d'ordre intérieur ci-dessous).

**2.2. Les centres partenaires**

En tant que gestionnaire de l'ensemble du volet Traitement, la *Fondation privée TADAM* doit conclure une convention de partenariat avec des institutions d'aide et de soins existantes pour le suivi psychosocial de l'ensemble des patients de l'étude et pour les traitements par méthadone des patients du groupe contrôle.

Cette convention de partenariat ne doit pas permettre à la *Fondation privée TADAM* d'avoir un droit de regard sur la manière dont les institutions partenaires gèrent le traitement psychosocial des patients de l'étude ou les traitements par méthadone des patients du groupe contrôle. Les institutions partenaires conserveront toute leur liberté thérapeutique que ce soit pour les traitements par méthadone des patients du groupe contrôle ou pour le traitement psychosocial de l'ensemble des patients de l'étude.

La *Fondation privée TADAM* se contente de vérifier la validité des pièces justificatives nécessaires pour le remboursement du suivi psychosocial des patients et pour le remboursement de la méthadone donnée par les pharmaciens aux patients du groupe contrôle.

Pour éviter tout biais dans l'étude, la *Fondation privée TADAM* doit gérer la convention de partenariat et les pièces justificatives de la même manière pour tous les patients concernés, qu'ils appartiennent au groupe expérimental ou au groupe contrôle.

Les *centres partenaires* seront les centres où se déroule le suivi psycho-médico-social des patients de l'étude (Anseau et al., 2005). Ces centres assureront également les traitements par méthadone des patients du groupe contrôle. Seuls ces centres pourront faire une présélection des sujets potentiels. Les centres appelleront ensuite l'*équipe de recherche* pour venir appliquer la procédure de sélection et de randomisation.

Il est important pour la validité des résultats que ces centres soient aussi nombreux que possible. En effet, l'objectif de la recherche est de comparer un nouveau traitement avec les traitements dispensés actuellement par des institutions d'aide et de soins. S'il n'y avait que deux ou trois centres impliqués, la recherche porterait dans les faits sur la comparaison d'un nouveau traitement avec le traitement donné par ces deux ou trois centres. Or, ces centres risqueraient fort de ne pas être représentatifs de l'ensemble des traitements par méthadone car la diversité de ceux-ci peut être importante.

Il est aussi important que les *centres partenaires* ne soient pas tous éloignés du centre de l'agglomération de Liège.

Un grand nombre de *centres partenaires* facilitera également la réussite de l'inclusion de l'ensemble des patients.

Pour être reconnu comme un *centre partenaire* et pouvoir participer à l'étude, un centre devra répondre à certaines conditions préalables (voir ci-dessous) et il devra ensuite signer une convention de partenariat avec la *Fondation privée TADAM*.



Tous les centres qui rentreront dans les conditions préalables, qui s'engageront à respecter la convention et la renverront signée avant la fin de la période d'inclusion pourront devenir partenaires de l'étude. Cette procédure a pour objectif d'assurer la neutralité des opérateurs du projet (de la *Fondation privée TADAM* et de l'*équipe de recherche*) dans le choix des *centres partenaires*.

Idéalement, la convention devra être signée par le plus grand nombre possible d'institutions avant le début de la période d'inclusion. Mais, pendant toute la durée de la période d'inclusion, de nouvelles institutions pourront toujours s'engager et signer cette convention.

Les personnes qui ne seraient pas en traitement dans un des *centres partenaires* et qui voudraient participer à l'étude devront pouvoir choisir librement leur *centre de traitement*, notamment en fonction de critères d'accessibilité. L'*équipe de recherche* et la *Fondation privée TADAM* ne pourront pas intervenir dans le choix d'un sujet pour un *centre partenaire*. C'est pourquoi il est important que la population, et donc les sujets potentiels et les intervenants qui les prennent en charge, puissent connaître la liste des centres partenaires de l'étude pour pouvoir choisir un centre en toute liberté.

➤ **Critères pour être un *centre partenaire***

Pour pouvoir signer la convention de partenariat avec la *Fondation privée TADAM*, un centre devra répondre aux critères suivants :

- être situé sur le territoire de l'arrondissement de Liège,
- dispenser de façon habituelle des traitements par méthadone,
- offrir de manière habituelle un suivi psychosocial personnalisé aux personnes dépendant des opiacés (psychothérapie, recherche de logement, remise en ordre des papiers d'identité et de mutuelle, etc.),
- avoir dans son personnel au moins :
  - un médecin pour la prescription de méthadone,
  - un psychologue ou psychiatre,
  - un assistant social ou un éducateur ou un infirmier social,
- être accessible c'est-à-dire
  - être ouvert aux patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude,
  - proposer une permanence téléphonique (ou un répondeur) indiquant clairement les heures d'ouverture du centre,
  - pouvoir proposer un rendez-vous au patient,
  - être accessible par les transports en commun.
- accepter de continuer à prendre en charge ses propres patients après leur sélection dans l'étude quel que soit le résultat de la randomisation c'est-à-dire qu'un patient pris en charge par une institution partenaire doit continuer à être pris en charge par celle-ci après que l'*équipe de recherche* soit venue effectuer les premiers tests auprès du patient peu

importe que le patient soit alloué au groupe expérimental ou au groupe contrôle à la suite de la procédure de randomisation,

- accepter de reprendre la prise en charge d'un patient après sa période de traitement dans le groupe expérimental,
- ne plus prescrire de méthadone au patient inclus dans le groupe expérimental (à moins que le patient n'ait arrêté son traitement au *centre TADAM* et qu'il n'y ait un accord entre le médecin prescripteur du *centre partenaire* et celui du *centre TADAM*),
- s'engager à respecter et signer la convention de partenariat avec la Fondation.

« *De manière habituelle* » signifie que les centres doivent avoir une expérience préalable dans ce type de traitement.

### ➤ **Contenu de la convention de partenariat**

Les critères ci-dessus seront précisés dans le modèle de convention qui sera rédigé par *l'équipe de recherche* en collaboration avec la *Fondation privée TADAM* responsable du volet Traitement et quelques institutions d'aide et de soins.

Tous les centres de traitement devront signer le même modèle de convention pour devenir partenaires de l'étude, de manière à assurer la comparabilité du suivi psychosocial pour l'ensemble des patients de l'étude.

Ce contrat de partenariat portera notamment sur les modalités du suivi psychosocial pour tous les patients, sur le traitement par méthadone pour les patients du groupe contrôle ainsi que sur l'enregistrement et l'échange de données nécessaires à l'étude.

Un forfait par patient sera assuré aux *centres partenaires*. Ce forfait sera calculé pour assurer le suivi psychosocial des patients et il permettra aux patients de ne pas payer de supplément pour leur suivi psychosocial en dehors de l'intervention de leur mutuelle.

Tous les centres qui accepteront les conditions ci-dessous pourront signer la convention de partenariat :

- S'engager à donner un suivi psychosocial individualisé pendant 12 mois aux patients du groupe contrôle inscrits chez eux.
- S'engager à ce que les patients du groupe contrôle aient la meilleure dose possible de méthadone.
- S'engager à noter dans le dossier du patient toutes les modalités du traitement et du suivi psychosocial fournis au patient (y compris les rendez-vous pris pour le patient, où celui-ci n'est pas venu).
- S'engager à appeler *l'équipe de recherche* lorsqu'un ou plusieurs patients répondent aux critères de présélection.
- Mettre à disposition de *l'équipe de recherche* un local fermé pour les entretiens avec le sujet potentiel.

La convention reprendra également les critères de présélection des sujets ainsi qu'une description de la procédure de sélection par *l'équipe de recherche*.

Le contenu de la convention, notamment les critères pour devenir *centre partenaire* et les modalités en matière de suivi psychosocial, sera affiné sur base des discussions entre les différents partenaires : l'*équipe de recherche*, le responsable du volet Traitement et les institutions d'aide et de soins. Lorsque la convention sera finalisée, elle sera annexée à ce protocole.

### **2.3. Frais pour les patients**

Aucun frais ne sera réclamé aux sujets de l'expérience pendant les 12 mois de l'expérimentation pour tous les traitements liés au projet pilote et, notamment, pour tout ce qui concerne :

- la prescription, la délivrance et l'administration de diacétylmorphine,
- la prescription, la délivrance et l'administration de méthadone (si la prescription provient du *centre TADAM* pour le groupe expérimental ou des *centres partenaires* pour le groupe contrôle),
- les analyses mensuelles de sang et d'urine pour l'ensemble des patients,
- le suivi psychosocial réalisé par les *centres de traitement partenaires*.

Tous ces frais seront pris en charge par la *Fondation privée TADAM* en tant que gestionnaire de l'ensemble du volet Traitement.

## **3. Communication autour du projet**

Une information sur le projet devra être diffusée pendant la phase préparatoire. La qualité de cette information et le moment de sa diffusion pourraient avoir des conséquences importantes pour la suite du projet pilote. En effet, le manque d'information ou des informations partielles pourraient conduire à :

- des représentations faussées du traitement, ce qui pourrait soulever des réticences aussi bien chez les sujets potentiels qui pourraient bénéficier du traitement que chez les intervenants qui pourraient orienter ces patients ;
- une méconnaissance de la procédure concrète pour faire partie de l'étude, ce qui pourrait mener à une démotivation des centres et des sujets qui voudraient être partenaires ;
- une procédure de recrutement biaisée car seuls certains centres et donc seuls certains types de patients auraient eu connaissance de la procédure et l'auraient utilisée pour faire partie de l'étude.

Il est donc important que la Ville, la *Fondation privée TADAM* et l'*équipe de recherche* travaillent en collaboration pour diffuser l'information nécessaire de manière efficace.

L'information devra être diffusée au moins une fois pendant la phase préparatoire, quelques mois avant la phase d'inclusion. Si nécessaire, elle devra être renouvelée pendant la phase d'inclusion.

### 3.1. Avec la population générale et les sujets potentiels

Tout d'abord, il est important d'informer la population de l'arrondissement judiciaire de Liège des objectifs, de la durée, des conditions de l'étude mais surtout de la manière dont sera réalisé le recrutement. Ainsi, la population, dont les sujets potentiels et les personnes qui les prennent en charge (médecins, centres d'aide et de soins), devrait pouvoir obtenir facilement la liste des *centres partenaires* où il est possible de s'adresser pour faire partie de l'étude.

L'information pourrait, par exemple, être aisément diffusée via un communiqué de presse envoyé à quelques journaux par la Ville et/ou l'Université de Liège.

L'information à destination de la population devra comprendre :

- le lieu du *centre TADAM*,
- la date de début de la période d'inclusion,
- une description simple du projet pilote avec :
  - l'objectif thérapeutique du traitement qui implique un contrôle et un suivi rigoureux du patient pendant 12 mois,
  - la durée limitée à 12 mois de la prise en charge du sujet dans le *centre TADAM*,
  - les critères de présélection et la procédure de randomisation,
  - l'obligation pour un sujet potentiel de s'inscrire dans un *centre partenaire* pour faire partie de l'étude même s'il n'est pas en traitement et ne commence pas un traitement immédiatement,
  - la liste des *centres partenaires* avec leurs adresses et numéros de téléphone (en ajoutant que cette liste n'est pas exhaustive et que tout centre qui rentre dans les conditions peut demander à être partenaire de l'étude jusqu'à la fin de la période d'inclusion).

La *Fondation privée TADAM* pourra être contactée par n'importe quel centre qui souhaite devenir un centre partenaire mais elle ne pourra pas être contactée directement par les patients qui n'ont pas encore été inclus dans le groupe expérimental. Avant la procédure de randomisation, les patients devront s'adresser à un *centre partenaire*.

### 3.2. Avec les centres d'aide et de soins ou centres référents

Une information devra être diffusée spécifiquement auprès de tous les centres qui pourraient référer un patient vers un *centre partenaire* et auprès de tous les centres qui pourraient devenir partenaire de l'étude. Par facilité, ces deux renseignements pourront être diffusés en même temps même si l'information a deux objectifs distincts, décrits ci-dessous :

#### ➤ Prévenir les centres et leurs patients de la procédure de recrutement

L'information aura d'abord pour but de prévenir les centres et leurs patients de la procédure de recrutement.

Les centres dont il est question ici seront tous les *centres référents* c'est-à-dire ceux qui pourront renvoyer des sujets potentiels vers l'étude : il ne s'agira donc pas uniquement de

centres de soins mais de tout centre d'accueil ou d'aide potentiellement en contact avec le public cible de l'étude. Dès lors, les *centres référents* seront tous les centres d'aide et de soins qui accueillent, conseillent ou prennent en charge des patients dépendant des opiacés. Ces centres pourront être, par exemple, des centres d'accueil pour personnes dépendantes ou pour public précarisé, des services de santé mentale, des maisons médicales, des hôpitaux, des services de soins dépendant d'un CPAS ou d'une commune, d'un relais social, de n'importe quelle institution bénéficiant d'une convention INAMI. Il n'est pas nécessaire que le centre soit un centre de soins, ni qu'il soit spécialisé dans la prise en charge de personnes dépendantes. Il suffira que ces centres, comme les hôpitaux, les maisons médicales ou les centres de santé mentale, reçoivent parfois des personnes dépendant des opiacés. Encore une fois, il est important d'inclure le maximum de structures s'occupant d'un public précarisé puisque l'objectif est d'informer correctement les usagers d'héroïne qui correspondent aux critères d'inclusion.

Les *centres référents* expliqueront aux intéressés la procédure à suivre et renverront les patients potentiels vers un *centre partenaire*.

Les médecins et les pharmaciens devraient également recevoir la même information via leurs organisations professionnelles.

➤ **Prévenir les centres de la procédure pour être partenaire de l'étude**

Cette information sera également destinée à inviter les *centres référents* à devenir des *centres partenaires* de l'étude.

➤ **Contenu de cette information**

L'information à destination des centres devra comprendre :

- l'information diffusée auprès de la population (pour qu'un centre ou un médecin puisse renseigner facilement un usager),
- les conditions pour devenir un *centre partenaire* et le numéro de téléphone du *coordinateur du volet Traitement* (ce numéro est destiné aux centres et non aux patients),
- un résumé de la convention de partenariat ou la convention elle-même,
- le nom et les coordonnées du *coordinateur du volet Traitement* qui signera la convention de partenariat avec les centres qui le désirent.

### 3.3. Avec les riverains du centre

Une information spécifique sera donnée aux riverains dans un périmètre à délimiter autour *centre TADAM*. Cette information devra également être diffusée sur proposition de l'*équipe de recherche* en collaboration avec la Ville. Comme l'impact du *centre TADAM* sur son environnement urbain sera évalué par l'*équipe de recherche*, cette dernière devrait être impliquée dès qu'il s'agit de communiquer avec les riverains du centre et surtout en ce qui concerne les plaintes et questions de ces mêmes riverains à propos du *centre TADAM* ou des patients de ce centre.

## V INCLUSION

### 1. Critères de sélection

#### 1.1. Groupe cible

"La population visée par cette recherche est celle des patients dépendant sévèrement des opiacés, des patients dits « *résistants* » (...). Il s'agit de patients qui n'entrent pas dans les traitements actuellement disponibles ou les suivent de façon chaotique ou y vivent des échecs répétés. Cette résistance [aux traitements existants] peut être due à des causes diverses : le traitement disponible est en contre-indication avec d'autres traitements, le patient ne rentre pas dans les conditions minimales d'admission d'un centre donné, [il a été exclu d'un ou de plusieurs centres de soins,] il présente un manque de motivation important (...), il a refusé de mener plus avant le traitement, etc." (Ansseau et al., 2005).

Ce groupe cible est comparable à celui des expériences néerlandaises et allemandes (CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006). Le groupe cible du traitement suisse avec prescription d'héroïne est également semblable (OFSP, 2004).

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont inspirés des études allemandes et néerlandaises (CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006). Comme dans ces études, deux critères sont particulièrement importants :

- Les sujets de l'étude doivent être sévèrement dépendants de l'héroïne<sup>24</sup>. Il est en effet fondamental de ne pas prendre le risque d'aggraver une dépendance existante en permettant l'administration quotidienne d'héroïne à des personnes présentant une dépendance légère ou trop récente pour être correctement évaluée.
- Les sujets de l'étude ne doivent pas être engagés dans un traitement de leur dépendance qui leur est favorable et leur amène un bénéfice. Il vaut mieux en effet ne pas arrêter un traitement qui fonctionne bien pour en tester un autre qui demande un investissement plus important du patient sans que l'on sache s'il en tirera plus de bénéfice (Naber et Haasen, 2006). De plus, l'objectif initial de cette étude est de vérifier si ce traitement apporte une plus-value aux patients qui sont en échec thérapeutique avec les traitements existants ; il n'est donc pas question de prendre des personnes dont le traitement évolue bien.

Comme un objectif du traitement assisté par diacétylmorphine est d'attirer et de maintenir dans le circuit de soins des personnes sévèrement dépendantes de l'héroïne qui sont souvent marginalisées, il ne serait pas logique de réserver ce traitement uniquement aux personnes qui sont en contact actuellement avec le circuit de soins. Dès lors, l'étude doit être également ouverte aux patients qui ont connu des échecs avec les traitements par méthadone mais qui ne sont pas actuellement en traitement pour leur dépendance aux opiacés. En outre, l'étude allemande a montré que les patients résistants au traitement par méthadone et qui ne sont plus en traitement peuvent bénéficier du traitement assisté par diacétylmorphine et présentent les

---

<sup>24</sup> Ces patients sévèrement dépendants sont des personnes dont la dépendance est devenue une maladie chronique et qui réclament un suivi à long terme (Hser et al., 2001 ; McLellan et al., 2000 ; Rehm et Fischer, 2008).

mêmes caractéristiques que les patients en traitement lors de leur inclusion dans l'étude (Naber et Haasen, 2006, p.120).

Le critère « être en échec thérapeutique avec les traitements par méthadone » pourrait être considéré comme générant un biais important : en effet, il est fort probable que les personnes en échec avec les traitements par méthadone soient dès le départ plus motivées par un nouveau traitement à base de diacétylmorphine et y répondent dès lors mieux. Mais ce biais n'est qu'apparent puisque, d'une part, l'objectif principal de l'étude est bien de vérifier si un nouveau traitement peut apporter une plus value à ces personnes en échec thérapeutique et, d'autre part, si ce traitement se révèle efficace, il ne sera indiqué que pour les personnes de ce groupe cible. Le but n'est pas de généraliser le traitement à base de diacétylmorphine à tous les patients en traitement par méthadone et, comme il est noté plus haut, il ne serait pas juste de faire l'étude avec des patients qui répondent bien à leur traitement actuel, car ces derniers risqueraient par le tirage au sort d'être retirés de leur traitement pour être mis dans le groupe expérimental avec un traitement qui ne leur convient pas nécessairement et qui est en tout cas plus contraignant.

## 1.2. Critères d'inclusion

Afin d'être inclus dans l'étude, le sujet doit répondre aux critères d'inclusion ci-dessous<sup>25</sup> :

- 1) Présenter une dépendance à l'héroïne résistant aux traitements actuels c'est-à-dire :
  - i) Etre dépendant de l'héroïne (DSM-IV : code 304.00, APA, 1994) depuis au moins 5 ans ;
  - ii) La dépendance à l'héroïne étant l'assuétude principale au moment de l'inclusion ;
  - iii) Présenter un usage quotidien (ou pratiquement quotidien) de l'héroïne pendant le mois précédent ou une consommation d'au moins 3 fois par semaine durant le mois précédent alors que le patient suivait un traitement par méthadone ;
  - iv) Avoir fait au moins une tentative de traitement par méthadone avec une dose d'au moins 60 mg pendant un mois ;
  - v) Présenter une santé déficiente au niveau physique indiquée par un score d'au moins 8 sur l'échelle MAP-HSS (CCBH, 2002),  
et/ou une santé déficiente au niveau mental indiquée par un score d'au moins 41 (pour les hommes) ou 60 (pour les femmes) sur le Global Severity Index de l'échelle SCL-90-R (CCBH, 2002),  
et/ou une insertion dans un milieu délinquant indiquée par au moins 6 actes délinquants commis ou subis sur les 30 derniers jours (d'après les questionnaires d'auto-délinquance et de victimisation)<sup>26</sup>.
- 2) Utiliser l'héroïne soit en injection, soit en inhalation.
- 3) Etre citoyen belge ou résident légal en Belgique.

---

<sup>25</sup> Certains de ces critères ont été modifiés ou précisés par rapport à l'étude de 2005 (Ansseau et al., 2005).

<sup>26</sup> Ce dernier critère est également proche du protocole des Pays-Bas (CCBH, 2002).

- 4) Résider dans l'arrondissement judiciaire de Liège depuis au moins 12 mois.
- 5) Etre âgé de 20 ans au moins.
- 6) Accepter et être capable de se déplacer vers le site de délivrance au moins 2 fois par jour.
- 7) Donner par écrit son consentement éclairé aux conditions de l'expérience.
- 8) S'engager à ne pas conduire de véhicule à moteur en étant sous l'influence de substances psychoactives.
- 9) Si le sujet n'est pas en traitement dans un *centre partenaire*, accepter un suivi psychosocial dans un de ces centres et accepter de suivre un traitement par méthadone dans ce centre si la randomisation désigne le sujet pour le groupe contrôle.

### 1.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

1. Présenter des problèmes médicaux, psychiatriques ou psychosociaux sévères qui pourraient constituer une contraindication pour la participation du sujet à l'étude.
2. Présenter des problèmes médicaux, psychiatriques ou psychosociaux sévères qui pourraient interférer avec la conduite de l'étude.
3. Présenter des antécédents de comportements perturbateurs ou agressifs qui pourraient entrer en conflit avec le bon déroulement de l'étude s'ils devaient se reproduire.
4. Etre incapable ou refuser d'aller dans le *centre TADAM* pour les besoins de l'étude.
5. Avoir connu une période d'abstinence volontaire de 2 mois pendant les 12 derniers mois.
6. Pour les sujets féminins, être enceinte ou allaitante.
7. Avoir une forte probabilité d'être incarcéré pour une période de plusieurs mois au cours des 12 mois de traitement.
8. Les sujets requérant des doses de méthadone excédant 150 mg<sup>27</sup> par jour.

### 1.4. Commentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion

**Résidence dans l'arrondissement judiciaire :** Le patient qui fait une demande d'inclusion doit résider dans l'arrondissement judiciaire de Liège depuis au moins 12 mois.

**Critères d'exclusion 1 à 3 :** ces critères doivent être entendus de manière restrictive. Il ne s'agit certainement pas d'exclure du projet des personnes désinsérées présentant quelques troubles du comportement ou de la personnalité mais, par exemple, de ne pas inclure des personnes hors d'état de donner leur consentement (état délirant, ...) ou connues pour avoir commis des agressions physiques graves ou répétées sur des intervenants d'institutions de soins.

---

<sup>27</sup> "Les individus requérant une dose supérieure présenteraient des caractéristiques métaboliques particulières" (Anseau et al., 2005).



## 2. Procédure de sélection

### 2.1. Déroulement général

L'évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion sera réalisée par l'*équipe de recherche*. Cependant, les personnes potentiellement éligibles pour l'étude devront d'abord s'adresser à un *centre partenaire*. Celui-ci sélectionnera des personnes qui sont en traitement par méthadone ou qui sont dans les conditions pour recevoir un tel traitement, selon les conditions habituelles du centre. Les personnes sélectionnées sont considérées par le centre comme étant en échec de traitement, notamment parce qu'elles continuent à consommer de l'héroïne. Si une personne correspond à ces critères, le centre partenaire enverra le patient à l'équipe de recherche. Seule l'équipe de recherche vérifiera si la personne correspond à l'ensemble des critères d'inclusion.

La phase d'inclusion s'étalera sur 12 mois pendant lesquels tous les patients devront être recrutés. Mais, pour éviter une démotivation des sujets potentiels, les délais entre la présélection du sujet et le début du traitement seront réduits au minimum. Si un patient répond aux conditions de l'étude, la randomisation sera réalisée le plus vite possible après les premiers tests d'évaluation.

Un schéma décrivant le déroulement de la procédure de sélection se trouve au point Déroulement du projet (page 7).

### 2.2. Présélection des sujets

Avant tout, les sujets potentiels devront accepter de recevoir un suivi psychosocial et un traitement par méthadone dans un *centre partenaire* pour pouvoir être inclus dans l'étude.

Si le patient suit déjà un traitement par méthadone auprès d'un *centre partenaire*, il s'adressera directement à son centre pour demander à faire partie du projet.

Les personnes qui souhaiteraient faire partie de l'étude mais qui ne feraient pas partie d'un des *centres partenaires* devront s'adresser à un centre d'aide et de soins, un médecin ou un pharmacien pour être orientées vers un des *centres partenaires* de l'étude.

Le choix d'un *centre partenaire* par un patient devra se faire avant la procédure de sélection et sans l'intervention ni de la *Fondation privée TADAM*, ni de l'*équipe de recherche*. Cette procédure permet à l'*équipe de recherche* et à la *Fondation privée TADAM* de rester indépendantes du choix d'un centre de traitement par un sujet de l'étude. Cette indépendance des deux opérateurs permettra d'éviter de biaiser la procédure de sélection.

Les *centres partenaires* sont libres de prendre en charge ou non les patients qui se présentent à eux. Les patients devront être dans les conditions habituelles imposées par le *centre partenaire* pour suivre un traitement par méthadone et recevoir un suivi psychosocial.

Le *centre partenaire* n'enverra vers le projet pilote que les patients qu'il estime en échec avec le traitement par méthadone ou qui ne sont pas en traitement.

Les *centres partenaires* pourront ensuite faire une présélection des sujets sur base de quelques critères. Ces critères seront précisés dans la convention de partenariat avec les *centres partenaires*.

- être âgé de 20 ans au moins,
- continuer à utiliser de l'héroïne quotidiennement (ou presque quotidiennement si le patient est en traitement par méthadone),
- accepter un suivi psychosocial dans le *centre partenaire*,
- accepter d'aller dans le *centre TADAM* pour recevoir un traitement par diacétylmorphine ou de suivre un traitement par méthadone dans un *centre partenaire* selon le résultat du tirage au sort.

### **2.3. Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion**

Les sujets potentiels de l'étude qui auront été présélectionnés seront informés "de la possibilité de participer à une expérience de délivrance de diacétylmorphine sous contrôle médical, en sachant qu'il existe des critères d'inclusion et d'exclusion et que le fait de participer à la première évaluation ne garantit en rien l'inclusion dans l'expérience" (Anseau et al., 2005).

Pour les patients intéressés par l'expérience et qui auront été présélectionnés, le *centre partenaire* prendra rendez-vous avec l'*équipe de recherche* qui vérifiera les critères d'inclusion et d'exclusion et fera passer les premiers tests.

Dans la mesure du possible, pour éviter aux patients des déplacements supplémentaires, ces entretiens par l'*équipe de recherche* se feront dans le *centre partenaire*.

### **2.4. Consentement du patient concernant la recherche**

L'*équipe de recherche* "ne pourra faire participer un patient à l'étude qu'après avoir obtenu au préalable son consentement libre et éclairé sur les conditions de l'expérience" (Anseau et al., 2005). Les informations à ce propos seront données oralement et par écrit.

Les chercheurs expliqueront aux patients :

- "le but et les modalités de l'expérience (...) (durée, contraintes, risques, confidentialité, etc.),
- les limites temporelles de l'étude et donc le fait qu'en l'état actuel des choses aucune extension de l'étude n'est envisagée (après la phase d'expérimentation, le sujet du groupe expérimental sera redirigé vers l'offre de soins existante),
- [une estimation du nombre et de la fréquence des tests auxquels le patient devra accepter de se soumettre,]
- la méthode d'allocation et le caractère aléatoire de celle-ci" (Anseau et al. 2005).

Avant la procédure de randomisation, les informations communiquées devront être commentées oralement au patient, dans un langage qui lui soit compréhensible. Elles seront également résumées dans un document écrit (voir l'annexe C), remis au patient (Anseau et al. 2005).

D'après Carter et Hall (2008), si une personne dépendant d'une substance psychoactive est autant qu'une autre capable de donner son consentement<sup>28</sup>, il faut pourtant prendre des précautions pour éviter qu'elle ne donne son consentement alors qu'elle est intoxiquée ou poussée par un état de manque. Pour éviter ce problème, la procédure de consentement sera scindée deux temps. Ainsi, lors de la première entrevue avec le sujet potentiel, l'équipe de recherche expliquera la recherche au patient et lui donnera le formulaire de consentement correspondant ; le patient sera invité à reprendre ce document pour le lire à son aise. Ensuite, lors d'une entrevue suivante, l'équipe de recherche entamera la procédure de consentement proprement dite en donnant une information plus détaillée au patient, en répondant à ses questions et en lui faisant signer le formulaire de consentement.

Pour marquer son consentement, le patient signera les deux exemplaires de ce document. Un des exemplaires sera remis au patient et l'autre sera conservé par l'Université de Liège pendant au moins 15 ans à partir de la fin de l'étude. Ce document, comme toutes les données de l'expérience, sera protégé comme l'exigent la loi relative à la protection des données à caractère médical et la loi relative à la protection de la vie privée (Ansseau et al. 2005).

Le patient devra donner son consentement aux modalités du traitement et notamment sur les points suivants :

*« Le patient confirme par écrit qu'il a été dûment informé du déroulement du traitement, de ses droits et devoirs, et des conséquences du non-respect de ces derniers. (...) Les droits et devoirs inhérents à ce type de traitement (protection des données, motifs d'exclusion ou d'interruption du traitement, etc.) doivent être explicitement communiqués aux patient.*

*Le consentement du patient implique aussi qu'il a été informé sur les autres possibilités thérapeutiques existantes et que l'on a soigneusement exclu l'éventualité qu'un autre traitement puisse être plus adéquat. (...)*

*[L'équipe de recherche a] le devoir d'informer les patients sur les conséquences du non-respect de leurs engagements, en particulier sur les dispositions relatives à la conduite de véhicules à moteur sous l'influence de psychotropes contenues dans la loi sur la circulation routière. » (OFSP, 2004).*

Le patient devra s'engager à respecter le règlement d'ordre intérieur du centre où il recevra son traitement, notamment en ce qui concerne les heures de présence et la fréquence des visites au centre.

## **2.5. Lieu pour les entretiens**

Dans la mesure du possible, la ou les premières entrevues pour vérifier si un sujet répond aux critères d'inclusion et d'exclusion se feront dans le *centre partenaire*, de même que la procédure de randomisation.

---

<sup>28</sup> Comme l'addiction est souvent considérée comme une maladie chronique impliquant une perte de contrôle, des critiques ont été émises quant à la capacité d'une personne dépendante de donner valablement son consentement à un traitement de substitution (voir notamment un éditorial de Arthur Caplan dans *Addiction* en 2008). Carter et Hall (2008) examinent le bien fondé de ces critiques.

Par la suite, toujours dans la mesure du possible et dans l'intérêt du suivi du patient, l'évaluation des sujets se fera dans le *centre TADAM* pour ceux qui reçoivent leur traitement héroïne et dans le *centre partenaire* pour les sujets du groupe contrôle.

## 2.6. Randomisation

Le tirage au sort se fera avec des enveloppes préparées avant le début de la période d'inclusion. L'*équipe de recherche* préparera un nombre suffisant d'enveloppes identiques contenant une feuille dont le contenu ne pourra être deviné quand l'enveloppe est fermée. Sur chaque feuille, il sera écrit soit « Groupe expérimental », soit « Groupe contrôle ». En outre, chaque feuille contiendra le numéro de code unique qui sera attribué à chaque patient. Ces enveloppes seront préparées et fermées avant le début de la période d'inclusion. Cette méthode des enveloppes fermées a été également utilisée dans l'expérience allemande de traitement assisté par héroïne et dans une des études suisses (Haasen et al., 2007 ; Perneger et al., 1998).

Pour éviter que tous les patients d'un *centre partenaire* ne se retrouvent par hasard dans un des deux groupes de l'étude, l'équipe de recherche procédera à une stratification par *centre partenaire*, c'est-à-dire que, pour chaque centre, il y aura une randomisation distincte. Concrètement, les enveloppes utilisées pour le tirage au sort seront réparties par bloc, chaque bloc comprenant un petit nombre pair d'enveloppes avec autant d'enveloppes "groupe expérimental" que "groupe de contrôle". Chaque *centre partenaire* donnera une évaluation du nombre de patients qu'il pense envoyer dans l'étude. Sur cette base, un certain nombre de blocs seront réservés pour les patients du centre. Pour éviter que les patients ou les chercheurs puissent deviner le contenu d'une enveloppe sur base du nombre d'enveloppes déjà utilisées, les blocs d'enveloppes seront de tailles différentes, la taille des blocs attribués à un centre ne sera pas connue de ceux qui procèdent à la randomisation et il y aura toujours plus d'enveloppes que de patients dans un centre. Cette méthode par blocs permettra d'assurer une répartition égale des patients d'un *centre partenaire* entre les deux bras de l'étude. Elle a également pour avantage d'assurer un nombre à peu près égal de patients dans les deux groupes. Cette méthode, décrite par Douglas Altman et Martin Bland (1999), a été recommandée par les experts étrangers lors du Comité scientifique du 17/06/2008 et elle correspond aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation) en 1998. Une personne neutre, ne participant ni à l'évaluation ni au traitement, vérifiera que le contenu des enveloppes est bien impossible à deviner.

Si le sujet remplit les conditions d'inclusion, l'équipe de recherche procédera à la randomisation : le patient tirera au hasard une des enveloppes dans la boîte ou la pochette qui lui est présentée par l'*équipe de recherche*. Deux personnes au moins assisteront au tirage au sort.

## 2.7. Après la randomisation

Après la randomisation, quelle qu'en soit l'issue et pour chaque patient, le *centre partenaire* concerné sera prévenu par courriel ou par courrier postal du résultat de la procédure de la randomisation.

En outre, un rendez-vous sera pris pour le patient avec le *centre partenaire* pour le suivi psychosocial.

Pour les patients du groupe contrôle, un rendez-vous sera pris entre le patient et son médecin prescripteur dans le *centre partenaire*.

Pour les patients du groupe expérimental, de la même manière, un rendez-vous sera pris pour le patient avec le médecin prescripteur du *centre TADAM*. Le personnel du centre expliquera au patient les règles du traitement et le règlement d'ordre intérieur.

## VI TRAITEMENT

Comme le traitement commence dès le début de la période d'inclusion, les patients pourront être traités dès qu'ils sont assignés à un groupe suite à la randomisation. Le traitement durera 12 mois pour chaque patient.

### 1. Objectifs du traitement

L'objectif final du traitement assisté par diacétylmorphine reste l'abstinence, même si cet objectif semble long à atteindre. Il est d'ailleurs parfois recommandé de ne pas presser le patient vers l'abstinence sans raison valable, pour éviter les rechutes rapides et les overdoses<sup>29</sup>. Le groupe cible du projet pilote est en effet constitué de personnes pour lesquelles la dépendance est devenue une maladie chronique qui nécessite un traitement long et qui comporte des rechutes fréquentes (Leshner, 1997).

Or, pour atteindre l'abstinence sur un terme qui peut être long, les objectifs prioritaires sont :

- de conserver le lien thérapeutique,
- d'améliorer et de stabiliser la situation de la personne aux niveaux physique, mental et social,
- et de travailler sur la réduction des risques (OFSP, 2007, p.17).

La description suivante des objectifs généraux du traitement est extraite du Manuel suisse Traitement avec prescription d'héroïne (OFSP, 2004) :

*« La prescription médicale d'héroïne a pour objectif général d'inciter les personnes fortement dépendantes à se (ré)insérer dans le réseau sanitaire. Ce traitement vise donc surtout à améliorer l'état de santé somatique et/ou psychologique, à favoriser une meilleure intégration sociale (aptitude à travailler, distanciation du milieu de la drogue, réduction de la délinquance) et à sensibiliser à la responsabilité personnelle dans la prévention du VIH/sida et des hépatites. On (re)crée ainsi des conditions de vie susceptibles de mener, à plus long terme, vers une existence exempte de drogues.*

*Les objectifs thérapeutiques sont les suivants:*

- *Survie*
- *Amélioration de l'état psychique et/ou physique ainsi que [de] la situation sociale*
- *Distanciation de la scène de la drogue et du trafic de l'héroïne*
- *Réduction de la consommation d'autres substances toxiques, légales ou illégales*

<sup>29</sup> Un traitement de substitution avec un objectif d'abstinence à court terme peut en effet être contre-productif et mener à des rechutes plus importantes qu'un traitement visant d'abord la maintenance (Farrell et al., 1994). En outre, recommander trop rapidement l'abstinence pour un patient peut augmenter le risque d'overdose car, après un traitement dégressif vers l'abstinence, la tolérance à l'héroïne diminue et, en cas de rechute, le risque d'overdose est important (Strang et al., 2003). Par contre, dans le cas de notre groupe cible, après quelques années de traitement par héroïne, les patients semblent mieux préparés pour entreprendre un traitement visant l'abstinence. Ainsi, d'après une étude de cohorte suisse réalisée sur 1969 patients, les patients qui arrêtent le traitement par héroïne après 4 mois le font rarement pour aller vers un traitement visant l'abstinence (9% des arrêts de traitement) tandis que 30% des patients arrêtant le traitement après 3 ans entreprennent un traitement vers l'abstinence (Rehm et al., 2001).

- *Diminution de la délinquance, de la prostitution et de la marginalisation liées à la toxicomanie*
- *(Ré)insertion progressive, en tenant compte des ressources individuelles et du contexte social*
- *Renforcement des compétences sociales et de l'autonomie*
- *Renoncement aux drogues légales et illégales*

*(...) cela nécessite un suivi personnalisé de chaque patient, c'est-à-dire une démarche adaptée à sa situation particulière, à ses ressources et à ses aptitudes. (...)*

#### *Tâches et objectifs médicaux*

##### *A court terme*

- *établir un bilan médical approfondi (anamnèse): statut physique, substances consommées, détermination d'une éventuelle polytoxicomanie;*
- *poser l'indication pour la prescription d'opiacés (...);*
- *prescrire les autres médicaments dont le patient a besoin (vaccins, antiépileptiques, etc.);*
- *prescrire et administrer l'héroïne et les médicaments;*
- *traiter les troubles somatiques existants;*
- *soigner les plaies (abcès, etc.);*
- *aider à s'injecter de façon adéquate;*
- *apprendre à soigner les veines;*
- *administrer les premiers soins ou prendre les mesures d'urgence nécessaires lorsqu'il y a risque de surdose ou réaction allergique (arrêt respiratoire, somnolence, choc histaminique, convulsions épileptiques, perte de connaissance avec hypotonie);*
- *informer et conseiller en matière de contraception;*
- *informer et conseiller à propos de tout ce qui relève des comportements à risques;*
- *établir un bilan psychiatrique approfondi (anamnèse, statut psychiatrique);*
- *(faire) traiter les maladies psychiatriques existantes;*
- *prescrire les médicaments nécessaires à cela (antidépresseurs, éventuellement benzodiazépines, etc.)*

##### *A moyen terme*

- *(...);*
- *assurer la prise en charge médicale globale;*
- *diagnostiquer et [faire] soigner efficacement les troubles psychiatriques qui se manifestent chez le patient;*
- *contrôler et adapter la médication;*

- *administrer le traitement en veillant à réduire au maximum les risques;*
- *promouvoir la santé du patient, lui apprendre à mieux se gérer (hygiène générale, hygiène corporelle, informations sur l'alimentation, l'exercice physique (...) et activités quotidiennes) ;*
- *négocier avec le patient pour ajuster la posologie;*
- *encourager le patient à évoluer au plan personnel (psychothérapie, etc.);*
- *procéder à un sevrage progressif des benzodiazépines (lorsque c'est nécessaire et pertinent);*
- *sevrer sélectivement des autres psychotropes.*

*A long terme*

- *[orienter le patient vers un médecin traitant pour] mettre sur pied le traitement et la prise en charge médicale durable des patients chroniques ou invalides;*
- *orienter le patient vers un médecin traitant externe en cas d'interruption du traitement avec prescription d'héroïne ou après sa sortie régulière du [projet pilote];*
- *[orienter le patient vers] un traitement psychiatrique ou une psychothérapie.*

*(...) Les médecins prescripteurs doivent également s'assurer que le patient ne suit pas un traitement médical qui pourrait interférer avec la prescription de diacétylmorphine ou de méthadone. » (OFSP, 2004).*

## **2. Prescription et délivrance pour le groupe expérimental**

La prescription, la délivrance et l'administration de diacétylmorphine pour le groupe expérimental se feront exclusivement dans le *centre TADAM* géré par la *Fondation privée TADAM*.

Comme indiqué dans le point ci-dessus, pour atteindre l'objectif final d'abstinence, le *centre TADAM* doit d'abord veiller à établir un lien thérapeutique et à améliorer la santé des patients du groupe expérimental.

La tâche principale du *centre* sera d'assurer la prescription et la délivrance de diacétylmorphine pour les patients du groupe expérimental. Les autres tâches relatives au traitement du patient devraient trouver une solution à l'extérieur du *centre TADAM*. Ainsi le suivi psychosocial des patients doit être assuré par les *centres partenaires*. L'équipe médicale du *centre TADAM* sera chargée de référer le patient à son institution d'aide et de soins en cas de problème psychosocial.

Le médecin du centre pourra assurer les petits soins pour les patients n'ayant pas encore de médecin généraliste mais l'objectif est que chaque patient trouve un médecin généraliste à l'extérieur du centre.

### **2.1. Formes administrables de la diacétylmorphine**

La diacétylmorphine sera disponible sous forme injectable et inhalable.



➤ **Forme injectable**

La forme injectable utilisée pourra être préparée selon les mêmes modalités qu'en Suisse (OFSP, 2004) et en Allemagne (Naber et Haasen, 2006)<sup>30</sup> ou qu'aux Pays-Bas<sup>31</sup>.

L'étude allemande décrit la manière dont la diacétylmorphine (appelée Diaphin) est préparée. Elle est fournie sous forme d'ampoule de 10 g de poudre lyophilisée de diacétylmorphine hydrochloride et de H<sub>2</sub>O. La solution injectable est préparée en mélangeant cet ingrédient dans des conditions aseptiques avec 93 ml ou 93 gr d'eau stérile en utilisant une seringue. Le résultat doit être bien agité pour obtenir une solution homogène (100 mg/ml). La date du mélange est notée sur une étiquette. Avant l'administration au patient, les doses individuelles sont préparées dans des conditions stériles en remplissant les seringues avec la solution préparée (Naber et Haasen, 2006, p. 35). La substance lyophilisée est conservée à 15-25 °C. La solution obtenue peut être conservée à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière pendant 2 semaines. D'après une visite à Genève en octobre 2006, la solution peut également être conservée 24h à température ambiante et, en pratique, l'usage du frigo n'est pas nécessaire car cette solution est toujours utilisée dans les 24h suivant sa préparation.

Aux Pays-Bas, un pharmacien prépare l'héroïne hydrochloride, reçue d'une compagnie pharmaceutique, en la diluant dans l'eau puis en divisant la solution en doses séparées, contenant 3.000 mg d'héroïne HCl, qui sont ensuite lyophilisées. Par la suite, ces doses sont conservées dans un coffre-fort dans le centre de traitement. Les doses individuelles de chaque patient sont préparées par une infirmière dans une chambre à flux. Une autre infirmière vérifie que les doses de chaque patient sont correctes (CCBH, 2002, p.43 à 45).

➤ **Forme inhalable**

La forme inhalable sera préparée et administrée selon les mêmes modalités qu'aux Pays-Bas en respectant notamment la procédure nécessaire pour éviter les dermatites de contact<sup>32</sup>. Aux Pays-Bas, la diacétylmorphine pour l'inhalation est conditionnée en sachets. La poudre est réalisée à base de diacétylmorphine (héroïne base) et de caféine<sup>33</sup> (CCBH, 2002). "Cette forme présente l'avantage d'optimiser la biodisponibilité de la diacétylmorphine en favorisant sa combustion et ne présente pas de toxicité majeure. La biodisponibilité de l'inhalation de vapeurs de diacétylmorphine à partir des feuilles d'aluminium est évaluée à 53%. Une partie de la diacétylmorphine est probablement désintégrée durant la procédure de chauffage" (Anseau et al., 2005).

---

<sup>30</sup> La diacétylmorphine est fournie en Suisse, en Allemagne, au Canada et au Royaume-Uni par la société DiaMo Narcotics GmbH qui est basée en Suisse (Grabenstrasse 6 à 3600 Thun) et qui a un siège en Allemagne (DiaMo GmbH & Co KG in D-72793 Pfullingen).

<sup>31</sup> Les Pays-Bas par contre utilisent un autre fournisseur pour la diacétylmorphine utilisée dans les centres de traitement par héroïne. Dans leur rapport, ils ne donnent pas de renseignement précis sur leur fournisseur (CCBH, 2002).

<sup>32</sup> Les sachets fermés sont remis directement au patient pour éviter que le personnel ne soit en contact avec la poudre.

<sup>33</sup> Aux Pays-Bas, le mélange contient trois quarts de diacétylmorphine et un quart de caféine en sachets de 75, 100, 150 et 200 mg (CCBH, 2002, p.45).

## 2.2. Préparation de la diacétylmorphine avant les consultations

En dehors des heures de consultation, deux membres du personnel sortiront du coffre-fort la diacétylmorphine nécessaire pour la prochaine consultation ou pour la journée selon la procédure décidée dans le *centre TADAM*. Le nom de ces personnes et la quantité de diacétylmorphine sortie seront inscrits dans le programme informatique utilisé pour gérer le stock de diacétylmorphine. De même, chaque soir ou après chaque consultation, la quantité restante de diacétylmorphine sera remise dans le coffre et notée dans le programme informatique.

## 2.3. Prescription de diacétylmorphine

Le médecin définit les prescriptions nécessaires de diacétylmorphine en accord avec son patient. Excepté les premiers jours du traitement, un patient pourrait, avec l'accord de son médecin prescripteur, ne pas venir pendant un jour ou deux (le week-end par exemple) et recevoir à la place une dose de méthadone de remplacement.

La prescription peut être souple et adaptée aux besoins du patient mais un patient est tenu de respecter sa prescription et de venir aux jours et aux heures qui ont été décidés entre lui et l'équipe médicale du *centre TADAM*. Toute absence d'un jour ou plus doit être acceptée par le médecin prescripteur et tout changement dans l'heure d'arrivée au centre doit être accepté à l'avance par l'infirmier chef ou son remplaçant.

Des absences injustifiées ne peuvent donner lieu à une exclusion du traitement excepté dans les cas prévus au point « Exclusion du traitement » ci-dessous.

### ➤ Mode d'administration

Le médecin prescripteur du *centre TADAM* déterminera le mode d'administration selon les habitudes de consommation et les préférences du sujet.

Une personne injectant habituellement l'héroïne pourrait choisir de passer à l'inhalation mais une personne ayant pour habitude d'inhaler ne pourra choisir l'injection. Un sujet injecteur pourra passer à l'inhalation pour autant qu'il revoie le médecin qui modifiera la prescription. Ce dernier patient pourra retourner à l'injection mais il devra pour cela attendre un délai de deux semaines (Anseau et al., 2005 ; CCBH, 2002, p.35). Cette règle est justifiée aux Pays-Bas parce que l'injection est considérée comme un mode d'administration qui entraîne des effets indésirables plus importants ainsi qu'un risque plus élevé de transmission de maladie infectieuse que l'inhalation (d'après le médecin d'un des centres d'Amsterdam, le 27 octobre 2006).

Le médecin décidera avec le patient de la dose de méthadone à ajouter éventuellement à la diacétylmorphine.

### ➤ Dose administrée

Les règles à suivre pour déterminer la dose de diacétylmorphine sont décrites précisément dans le chapitre *Pharmacologie et modes de prescription de la diacétylmorphine* du Manuel suisse sur le Traitement avec prescription d'héroïne (OFSP, 2004) repris en annexe (voir Annexe A et B). Le médecin prescripteur devra se référer à ce manuel notamment :

- pour déterminer la dose de diacétylmorphine injectable,
- pour déterminer la dose de méthadone orale éventuellement associée à la diacétylmorphine,
- pour déterminer la dose de méthadone de remplacement si un patient devait être hospitalisé, emprisonné ou quand il arrive en fin de traitement.

La dose de diacétylmorphine inhalable sera déterminée sur base des recommandations du CCBH<sup>34</sup> qui est chargé de contrôler les centres de traitement par héroïne aux Pays-Bas.

La dose de chaque patient sera discutée entre le médecin et le sujet de manière à réduire au maximum l'utilisation d'héroïne illégale et d'autres substances tout en évitant les effets secondaires (voir le point ci-dessous « Surveillance du patient avant l'administration et consommations parallèles »). En injection, la quantité maximale sera limitée à 1000 mg par jour et 400 mg par prise comme dans les études néerlandaises et allemandes (Ansseau et al., 2005 ; CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006).

Les trois premières semaines, les patients viendront au minimum 2 fois par jour au centre pour l'administration de diacétylmorphine.

Pendant les trois premiers mois du traitement, un médecin verra le patient au minimum chaque semaine.

Pour la délivrance, chaque patient devra s'en tenir strictement à la prescription de son médecin prescripteur du *centre TADAM*. Mais il sera toujours possible pour un patient de demander au médecin prescripteur de revoir les modalités de la délivrance de diacétylmorphine. Des changements de prescription en cours d'étude seront ainsi toujours possibles en concertation entre le médecin prescripteur et le patient pour que la dose de diacétylmorphine soit adaptée autant que possible aux besoins du patient et à son évolution<sup>35</sup>. Le médecin pourra toujours diminuer ou supprimer les doses de diacétylmorphine si l'administration de celle-ci présente un risque pour le patient. Par contre, un patient ne pourra jamais venir au *centre TADAM* demander une délivrance de diacétylmorphine en dehors de ce qui est prévu dans la prescription, sans repasser devant son médecin prescripteur.

Le médecin pourra faire plusieurs types de prescription pour un patient : par exemple, une prescription de méthadone pour le week-end sans prescription de diacétylmorphine ; une prescription d'héroïne pour la semaine avec un éventuel complément de méthadone.

Les prescriptions du médecin seront immédiatement encodées dans le programme informatique choisi.

---

<sup>34</sup> Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (voir le site [www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl)).

<sup>35</sup> Une étude suisse réalisée dans le centre de traitement par héroïne de Genève montre que les patients étudiés suivent différents modèles de prescription de diacétylmorphine : certains viennent faire une injection trois fois par jour et ne prennent que de faibles doses de méthadone alors que d'autres ne viennent qu'une fois par jour et utilisent de plus grandes doses de méthadone ; certains encore demandent à diminuer leur dose de diacétylmorphine de façon progressive pendant quelques mois pour passer ensuite à un traitement par méthadone ou visant l'abstinence tandis que d'autres conservent au contraire une dose stable. Mais en moyenne, pour l'ensemble des patients étudiés, après une période initiale de détermination et de stabilisation de la dose de diacétylmorphine, celle-ci aurait tendance à rester stable ou à décroître légèrement (Perneger et al., 2000).

Le médecin prescripteur devra veiller autant que possible à ce que le patient ne prenne pas de médication qui pourrait interagir négativement avec la diacétylmorphine et, éventuellement, avec la méthadone. Le patient devra être informé dans ce sens et il sera invité à prévenir le médecin du *centre TADAM* de toute nouvelle thérapie médicamenteuse qu'il recevrait en dehors du *centre TADAM*.

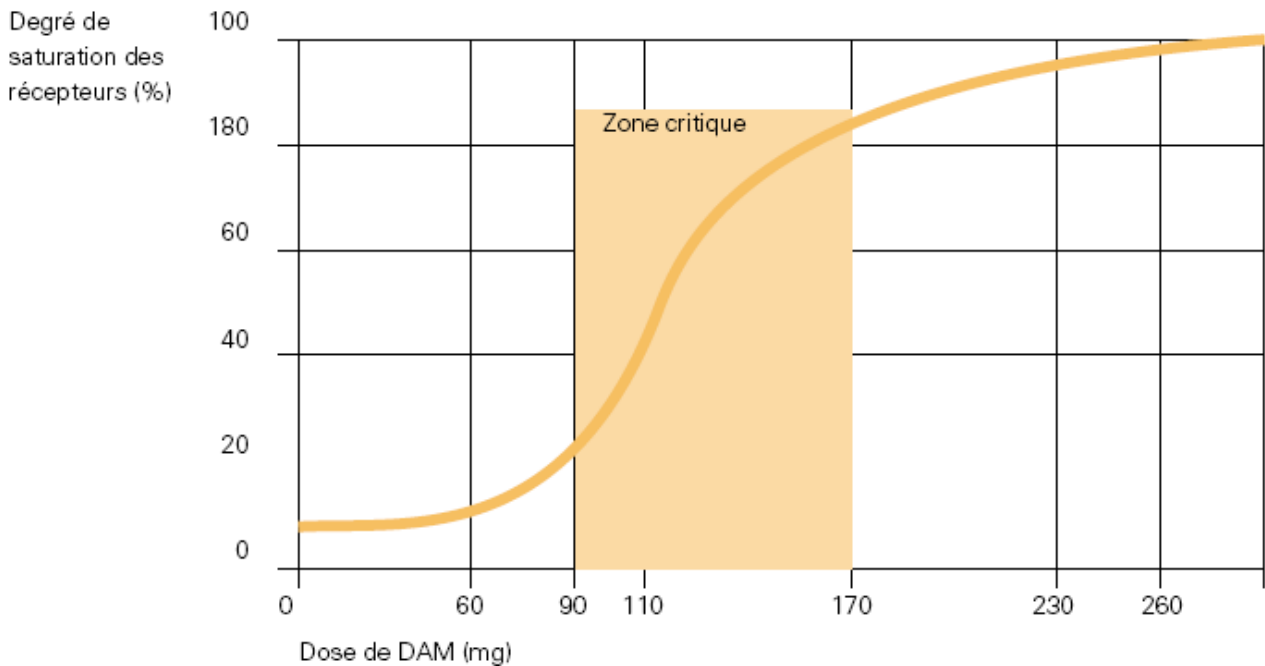
- *Précisions sur la détermination de la dose*

Comme dans les autres expériences de traitement assisté par diacétylmorphine et comme dans le traitement de substitution aux opiacés en général, l'objectif du dosage de diacétylmorphine est de procurer au patient un état aussi loin que possible de l'état de manque tout en assurant au maximum la sécurité du patient (en évitant les doses inutilement élevées). Il n'y a pas de dose recommandée pour la diacétylmorphine car la dose idéale varie selon le degré de dépendance du patient, selon sa sensibilité personnelle et selon la dose de méthadone que le patient recevait habituellement.

Le dosage par patient devra être déterminé au cas par cas et ajusté précisément par le médecin en fonction des réactions du patient. Ce dosage pourra seulement être modifié par le médecin prescripteur excepté dans le cas où le patient se présenterait au centre dans un état d'intoxication ou dans un état de faiblesse physique qui rendrait dangereuse l'administration de la dose prévue. Dans ces cas particuliers, la dose prévue peut être ponctuellement diminuée ou même supprimée par les infirmiers lors de la délivrance.

Au début du traitement, la détermination du dosage devra suivre une procédure particulière élaborée par l'Office Fédéral Suisse de la Santé publique. Ainsi, les premières administrations de la diacétylmorphine seront déterminées par le médecin du centre qui les surveillera lui-même. Ci-dessous se trouve l'extrait du Manuel suisse du Traitement avec prescription d'héroïne (OFSP, 2004) qui décrit la procédure à suivre pour la détermination du dosage selon les différents cas qui peuvent se présenter :

*« Il n'existe pas de règles fixes permettant de déterminer la posologie de la DAM dans le traitement de substitution chez les toxicomanes. Au cours des années, les différentes policliniques prescrivant de l'héroïne ont développé leurs propres schémas posologiques d'instauration de DAM et de traitement d'entretien ainsi que des tableaux d'équivalences entre DAM et méthadone. Lors de l'instauration du traitement, on commencera toujours avec de faibles doses. Le degré de saturation des récepteurs aux opiacés n'est pas en relation linéaire avec la dose de DAM (voir figure 1). Dans la zone moyenne de la courbe, de faibles modifications de doses entraînent de fortes variations du degré de saturation. C'est à ces doses limites que surviennent à la fois une action marquée (analgésie et flash) et des effets indésirables importants (sédation et dépression respiratoire). Les doses mentionnées sur la figure sont purement indicatives car la courbe peut se déplacer vers la gauche comme vers la droite en fonction de la sensibilité individuelle et du degré d'accoutumance.*



*Relation entre le pourcentage d'occupation des récepteurs aux opiacés et la dose de DAM*

Le rectangle indique la zone critique où actions et effets indésirables se chevauchent. Les doses mentionnées sont purement indicatives. La courbe peut se déplacer vers la gauche comme vers la droite en raison des différences de constitution, des pathologies associées et d'interactions médicamenteuses. Le mode d'instauration de la posologie peut certes être établi à l'avance à condition qu'une concertation quotidienne ait lieu avec les patients afin d'évaluer les actions et les effets indésirables. Les patients ainsi que le personnel soignant peuvent (après avoir pris l'avis d'un médecin) ajuster les doses selon que l'action apparaît adéquate ou que se manifestent effets secondaires ou signes d'intoxication. Chez les nouveaux patients ou chez ceux qui ne sont plus venus depuis un certain temps, une posologie d'instauration prudente permet d'éviter, ou du moins de réduire, une sédation excessive ou encore les effets indésirables (tout particulièrement ceux médiés par l'histamine).

**Un médecin doit être présent, au moins les premiers jours, pendant la phase d'instauration de la posologie et il est donc plus pratique de commencer le traitement en début de semaine. Lors des premières administrations, les patients doivent en outre rester en observation dans la policlinique pendant 30 minutes au moins après la prise du traitement.**

Les schémas d'instauration de la posologie figurant ci-dessous sont utilisés depuis des années dans les policliniques Lifeline et Crossline et peuvent être pris comme modèles. D'autres modèles existent, ceux établis par Seidenberg par exemple.

**Posologie de la DAM – solution injectable**

Instauration de la posologie chez les patients n'étant pas en traitement préalable à la méthadone

jour 1	30 (evtl. 15)–30–30 mg i.v.
jour 2	40–40–40 mg i.v.
jour 3	50–50–50 mg i.v.
jour 8	100–100–100 mg i.v.
jour 9	100–100–100 mg i.v. (période de statu quo posologique)
jour 10	110–110–110 mg i.v.
jour 14	150–150–150 mg i.v.
dès le jour 15	à déterminer cas par cas
	300–300–300 mg i.v. (posologie maximum)

Afin d'éviter les symptômes de sevrage et la consommation de drogue acquise clandestinement qui en résulte, de la méthadone peut être prescrite en plus pendant l'instauration du traitement à la dose initiale de 30 mg per os, à augmenter ensuite si nécessaire par paliers de 10 mg. Le même schéma s'applique quand les patients ne peuvent ou ne veulent venir que deux fois par jour à la polyclinique. Une prescription complémentaire de méthadone est à recommander dans ces cas.

L'accroissement des doses peut (ou doit) être arrêté ou suspendu à tout moment en tenant compte de la demande du patient ou en cas d'intolérance ou d'apparition de troubles de la conscience.

#### *Instauration de la posologie chez les patients préalablement sous méthadone*

Le schéma est le même que pour les patients ne recevant aucun traitement de substitution préalable. Dans la mesure où la prise régulière de méthadone est bien établie, la même dose de méthadone peut être administrée le premier jour et répartie le cas échéant en deux prises, en tenant compte de la demande des patients. À partir du troisième jour, la dose de méthadone peut être réduite de 10 mg tous les trois jours. La réduction de la dose peut être suspendue à tout moment et il est raisonnable dans certains cas de prescrire une éventuelle dose d'appoint de 10 à 40 mg.

#### *Posologie d'entretien:*

La dose finale de la phase d'instauration du traitement peut être reprise comme posologie d'entretien. Il existe de multiples possibilités quant aux adaptations posologiques ultérieures. Les polycliniques Lifeline et Crossline de la ville de Zurich ont opté pour la politique suivante : la posologie établie peut être modifiée chaque semaine à la demande des patients. Les souhaits des patients d'accroître les doses sont discutés lors des comptes rendus hebdomadaires en tenant compte de l'action et des effets secondaires observés par le personnel soignant, mais seul un médecin est autorisé à modifier la prescription. Par la suite, une posologie fixe mais dont l'administration est fractionnée différemment selon les jours.

Si la fréquence des passages au centre est modifiée (par exemple réduite de trois à deux fois par jour), on dispose de trois possibilités:

- suppression de la dose concernée, sans substitution ;
- report progressif d'une partie de la dose non reçue en l'administrant aux autres moments ;
- prescription complémentaire d'opiacés à plus longue durée d'action (méthadone, comprimés LP de DAM).

[...]

#### **Association de DAM et de méthadone**

En dépit des fortes réserves d'un grand nombre de toxicomanes vis-à-vis de la méthadone, les raisons suivantes devraient nous inciter à l'associer au traitement:

- Le risque d'effets indésirables est modéré
- Le passage à la méthadone est plus aisé lorsque les patients doivent s'absenter
- La transition est plus aisée en cas d'option pour un programme de traitement à base de méthadone
- Le risque d'état de manque après une consommation parallèle illicite en est éventuellement réduit
- Les patients disposent d'une plus grande liberté
- Le prix de la méthadone est moins élevé

Il existe plusieurs possibilités d'administration de la méthadone. On peut la donner à emporter ou à prendre sur place en contrôlant la prise. On peut la prescrire en une ou plusieurs fois par jour ou en prescrire une dose d'appoint à utiliser en cas de besoin

## Passage de la DAM à la méthadone et inversement

Dans les polycliniques Lifeline et Crossline de la ville de Zurich, nous avons pu constater que la transition de la DAM vers la méthadone se déroulait le plus souvent sans difficulté, du moins en ce qui concerne l'établissement des doses. Tous les cas d'insatisfactions résultent en général de la vitesse différente de l'afflux plasmatique et du rejet de la méthadone en soi. Les patients que l'on met provisoirement, partiellement ou totalement, sous méthadone en raison de leur manque de compliance, tolèrent souvent moins bien la transition que ceux qui la prennent en vacances. Le passage à la méthadone ou son emploi provisoire en tant que substitut requiert au préalable de connaître les différentes formes galéniques et les équivalences de doses entre substances.

Selon les circonstances et le sens de la transition, différents facteurs doivent être pris en considération afin d'éviter un surdosage accidentel. Prenons le cas d'un patient revenant de vacances. Il est possible qu'il ait été privé de traitement pendant celles-ci, délibérément ou accidentellement (confiscation, vol, perte, revente de la méthadone, séjour à l'hôpital ou en prison, etc. ou encore refus du centre de remettre la substance à emporter lorsque le lieu des vacances est un pays où l'introduction de méthadone est illicite). Cela se traduit par une disparition possible de la tolérance et un risque d'intoxication grave à la reprise du traitement au dosage antérieur aux vacances.

### Équivalences de doses

L'établissement d'un facteur de conversion est indispensable pour passer de la méthadone à la DAM et inversement. Il faut s'efforcer de maintenir le taux moyen d'occupation des récepteurs aux opiacés (par des opiacés ou des opioïdes) pour éviter d'une part l'apparition d'un syndrome de sevrage avec consommation parallèle de drogues illicites et prévenir d'autre part un surdosage par accumulation. Il faut également, lors de la transition, tenir compte de la biodisponibilité des opiacés de chaque forme galénique en particulier. On considère que la biodisponibilité de la DAM en solution injectable est de 100 % (qu'elle soit administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire). La dose d'opiacés efficace recherchée est le critère fondamental du calcul. Les doses efficaces de diacétylmorphine selon la forme galénique sont données dans le tableau qui suit.

Forme galénique	Mode d'administration	Biodisponibilité des opiacés (%)	Dose administrée	Dose efficace
DAM solution inj.	voie intraveineuse	100	10 mg	10 mg
DAM compr. LI	voie orale	30	10 mg	3 mg
DAM compr. LP	voie orale	30	10 mg	3 mg

Biodisponibilité de la DAM

**Attention:** Lors du passage d'une forme galénique à une autre (et donc aussi d'une voie d'administration à une autre), il faut tenir compte des différentes vitesses d'absorption et de la variation des effets secondaires qui en résulte (voir ci-dessous).

### Calcul des équivalences de doses d'après Seidenberg et Honegger

En 1997, Seidenberg et Honegger ont introduit la notion d'équivalent-méthadone (EM) permettant l'interconversion entre doses unitaires de deux opioïdes dont un est la méthadone, et la notion d'équivalent-méthadone par jour (EMJ) permettant l'interconversion entre doses quotidiennes totales. Nous résumons brièvement ici ces données qui constituent un modèle possible. C'est sur cette base que différentes polycliniques ont élaboré leurs modèles propres reposant sur l'expérience acquise en cours de traitement. Ces équivalents reposent sur la satiété en opiacés qui permet d'éviter le syndrome de sevrage et ne se préoccupent pas de la vitesse de l'afflux plasmatique responsable du flash. Seidenberg et Honegger partirent du principe que des doses unitaires de méthadone ou de DAM sont, à peu de chose près, également efficaces pour assurer une saturation en opiacés permettant d'éviter le syndrome de sevrage. Ils considèrent en outre qu'il convenait d'administrer la DAM i.v. (tout comme la morphine i.v.) à raison de trois fois par jour,

les comprimés LP de morphine à raison de deux fois par jour et la méthadone (p.o. et i.v.) une fois par jour. Étant donné que l'héroïne, par exemple, doit être prise trois fois par jour et que les doses unitaires empêchant l'apparition d'un syndrome de sevrage sont identiques pour la DAM et la méthadone, ils arrivèrent à la conclusion qu'il convenait d'attribuer à une dose quotidienne totale de DAM i.v. un facteur dénominateur proche de 3 pour obtenir l'EMJ. Ils postulèrent en outre que les facteurs de conversion permettant de calculer les EM et les EMJ restaient utilisables tels quels, que la fréquence d'administration soit de deux ou encore de quatre fois par jour. En se basant sur ces modes d'administration standard et sur ces postulats, ils calculèrent les équivalences de doses en termes d'EMJ qu'ils rassemblèrent en un tableau.

1 mg de méthadone par voie orale (dose quotidienne) équivaut à	1	EMJ
1 mg de méthadone injectable (dose quotidienne) équivaut à	1	EMJ
1 mg de méthadone injectable (dose unique) équivaut à	1	EMJ
100 mg de méthadone (dose quotidienne) équivalent à	100	EMJ
100 mg de méthadone en une seule prise équivalent aussi à	100	EMJ
3 mg de DAM injectable (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
1 mg de DAM injectable (dose unique) équivaut à	1	EM
4,5 mg de morphine injectable (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
1,5 mg de morphine injectable (dose quotidienne) équivaut à	1	EM
9 mg de DAM p.o. (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
3 mg de DAM p.o. (dose unique) équivalent à	1	EM
4,5 mg de DAM compr. LP (dose unique) équivalent à	1	EM

Données de base pour le calcul des équivalences de doses permettant d'obtenir une saturation en opiacés évitant le syndrome de sevrage (d'après Seidenberg et Honegger). Le tableau a été établi avant qu'on ne dispose des formes orales de DAM et comprenait la forme fumable. Avec l'abandon de la forme fumable de DAM et l'apparition de la forme orale, le tableau a été actualisé et complété (bas du tableau). Les comprimés de morphine ont eux aussi été retirés du tableau.

Les données concernant la DAM par voie orale reposent sur les éléments suivants: biodisponibilité de la DAM per os (33 % de la DAM i.v.), fréquence d'administration de la DAM i.v. (3 fois par jour), fréquence d'administration de la DAM compr. LI (3 fois par jour) et fréquence d'administration de la DAM compr. LP (2 fois par jour).

Les chiffres concernant les comprimés de DAM valent aussi pour les comprimés de morphine.

	Dénominateur de calcul de l'EMJ	DAM i.v.	DAM p. o.	Methadon p.o.	Methadon i.v.
DAM i.v.	3		0,33	0,33	0,33
DAM p.o.	9	0,33		0,11	0,11
Methadon p.o.	1	3	9		1
Methadon i.v.	1	3	9	1	

Tableau de conversion pour les doses quotidiennes (d'après Seidenberg et Honegger). Les données concernant la forme fumable de DAM et les préparations de morphine ont été supprimées et celles concernant la DAM par voie orale y ont été substituées.

La table de conversion de Seidenberg et Honegger comporte l'inconvénient de se fonder sur un rapport géométrique linéaire qui conduit fort rapidement à un surdosage en méthadone.

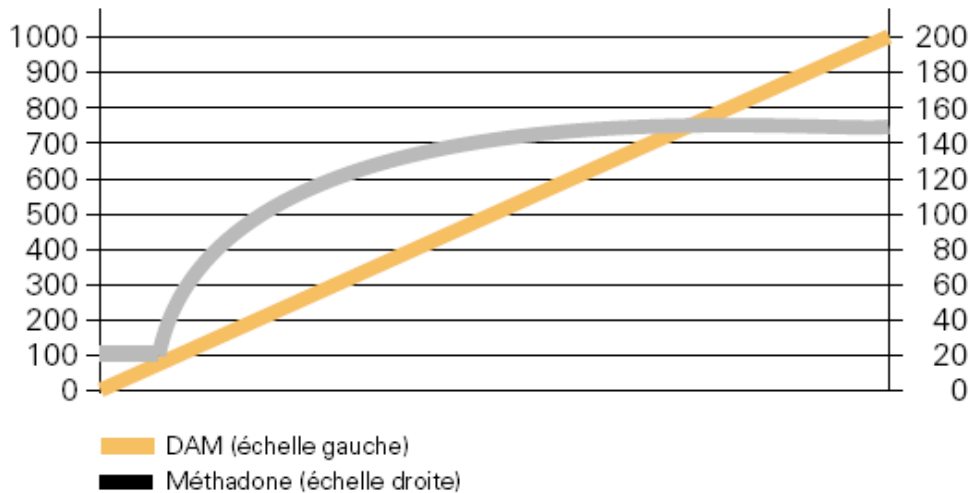
#### Tableau pratique de conversion DAM-Méthadone

En se basant sur le fait qu'à vitesse d'absorption et d'élimination normale 150 mg de méthadone entraînent une saturation quasi totale des récepteurs, on peut tabler sur une courbe ascendante qui s'horizontalise lorsque les doses sont plus élevées. Le graphique suivant repose sur cette supposition de conversion non linéaire. On peut déduire du tableau la dose équivalente de méthadone à partir de la dose totale biodisponible de DAM. La dose de méthadone, établie sur base du traitement préalable, peut être augmentée



jusqu'à un maximum de 150 mg. En cas de traitement à doses élevées, il est préférable de passer à la méthadone quelques jours avant le départ du patient. On peut ainsi prescrire une dose légèrement supérieure que l'on réduit de 10 mg par jour, ce qui rassure bien souvent le patient.

**Exemple pratique: Un patient part en vacances pour une semaine. Sa dose totale de DAM est de 1000 mg/j. La conversion donne une dose équivalente de 150 mg de méthadone par jour. Grâce au tableau suivant, on a la possibilité de changer de traitement trois jours avant le départ et de donner au patient, sous surveillance, une dose plus élevée de méthadone, par exemple 180 mg, que l'on réduit chaque jour de 10 mg.**



Conversion DAM-Méthadone: croissance non linéaire des doses équivalentes de méthadone

En se basant sur ces considérations et de longues années d'expériences, les policliniques Lifeline et Crossline ont élaboré une table de conversion qui a été affinée régulièrement et a donné des résultats probants. Elle est donnée ici à titre d'exemple. Une table de ce type facilite en outre les rapports avec les patients. D'autres policliniques utilisent la table de conversion de Seidenberg et Honegger.

Dose de DAM (par jour)	Dose de méthadone	Dose de DAM	Dose de méthadone	Dose de DAM	Dose de méthadone
20	20	341-360	100	681-700	135
21-40	20	361-380	105	701-720	140
41-60	20	381-400	105	721-740	140
61-80	25	401-420	110	741-760	140
81-100	30	421-440	110	761-780	145
101-120	35	441-460	110	781-800	145
121-140	40	461-480	115	801-820	150
141-160	50	481-500	115	821-840	150
161-180	60	501-520	120	841-860	150
181-200	65	521-540	120	861-880	150 (160)
201-220	70	541-560	120	881-900	150 (160)
221-240	75	561-580	125	901-920	150 (160)
241-260	80	581-600	125	921-940	150 (170)
261-280	80	601-620	130	941-960	150 (170)
281-300	85	621-640	130	961-980	150 (170)
301-320	90	641-660	130	981-1000	150 (180)
321-340	95	661-680	135	>1000	150 (180)

Tables de conversion DAM – méthadone. Pour les hautes doses, les valeurs hors parenthèses pour la méthadone correspondent à la dose définitive souhaitable et celles entre parenthèses à la dose d'instauration que l'on pourra ramener en 1 à 3 jour à 150 mg.

**Pour éviter un surdosage en cas de passage progressif à la méthadone, il faut à chaque étape recalculer la dose de méthadone en se basant sur la dose initiale de DAM.**

Exemple n° 1: Cas d'un patient recevant 720 mg (dose biodisponible) de DAM qui désire réduire cette dose de 60 mg par jour et y substituer de la méthadone afin de ne prendre finalement que de la méthadone.

	DAM (dose totale)	Réduction par étape	Conversion basée sur la sommation des doses retran- chées individuelle- ment converties (sans dépasser 150)	Réduction totale	Conversion basée sur la réduction totale
Ausgangsdosierung	720				
Tag 1	660	60	20	60	20
Tag 2	600	60	40	120	35
Tag 3	540	60	60	180	60
Tag 4	480	60	80	240	75
Tag 5	420	60	100	300	85
Tag 6	360	60	120	360	100
Tag 7	300	60	140	420	110
Tag 8	240	60	150	480	115
Tag 9	180	60	150	540	120
Tag 10	120	60	150	600	125
Tag 11	60	60	150	660	130
Zieldosierung	0	60	150	720	140

Exemple n° 2: Conversion d'un traitement usuel aboutissant à une dose de méthadone < 150 mg

	Matin	Midi	Soir	Dose totale	Dose totale biodisponible	Méthadone
DAM sol. i.v.	170	150	170	490	490	
DAM compr. LI	0	0	0			
DAM compr. LP	0	0	100	100	30	
					DAM (sub- total) 520 <sup>1</sup>	120 <sup>2</sup>
Méthadone p.o.	0	0	20			20
				Méthadone (théorique)		140
				Méthadone délivrée		140

<sup>1</sup> total de la dose biodisponible  
<sup>2</sup> conversion d'après les tables

Exemple n° 3: Conversion d'un traitement usuel aboutissant par calcul à une dose de méthadone > 150 mg. On peut dans ce cas passer d'emblée à 150 mg de méthadone ou opter pour une dose transitoire supérieure que l'on réduit ensuite.

	Matin	Midi	Soir	Dose totale	Dose totale biodisponible	Méthadone
DAM-Lsg i.v.	270	270	270	810	810	
DAM-IR p.o.	0	0	0			
DAM-SR p.o.	100	0	200	300	90	
					DAM (sub- total 900 <sup>1</sup> )	150/160 <sup>2</sup>
Methadon p.o.	0	0	20			0
				Méthadone (théorique)		150/160
				Méthadone délivrée		150

<sup>1</sup> total de la dose biodisponible  
<sup>2</sup> conversion d'après les tables

### Passage de la méthadone à la DAM

La conversion des doses de méthadone en DAM a lieu en principe selon les règles décrites ci-dessus. La dose finale après transition est en général la même que celle qui était prescrite avant le départ du patient.

Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, le surdosage accidentel est le risque essentiel de la transition. En plus de l'anamnèse, il convient avant la transition de s'assurer de l'état des patients (état de santé, imprégnation aux opiacés):

1. la méthadone leur a été remise et la prise, qui a eu lieu sous surveillance, est attestée (hôpital, prison, voyage avec un accompagnateur chargé du traitement, autre policlinique...)
2. ils ont reçu la méthadone à emporter et ils ont géré eux-mêmes leur traitement (vacances, lieu de travail éloigné...)
3. ils n'ont pas reçu de méthadone (vacances dans un pays n'autorisant pas son introduction, absence inopinée...)

Dans le premier cas, la transition a lieu sans grand problème. Lorsque l'on passe à la DAM en injection, on court le risque d'une sédation excessive ou d'une réaction de type histaminique car le patient n'est plus accoutumé à l'afflux sanguin rapide de la substance. Il est donc nécessaire d'augmenter les doses par étapes. On peut accroître les doses au cours d'une même journée (contrairement à la transition inverse). La première dose sera d'environ le tiers de la dose finale à atteindre sans toutefois dépasser 70 mg.

Exemple: le patient revient d'un séjour hospitalier après 10 jours

Traitement avant son absence	Matin	Midi	Soir	Dose de DAM biodisponible	Équivalence de dose en méthadone
DAM sol. i.v.	170	150	170	490	
DAM compr. LP			200	60	
Méthadone			20		140
Traitement par Méthadone p.o. pendant son absence		140			
Posologie j 1					
DAM sol. i.v.	60	80	110	250	
DAM compr. LP			200	60	90
Méthadone	30		20		
Posologie j 2					
DAM sol. i.v.	130	150	170	450	
DAM compr. LP			200	60	120
Méthadone			20		
Dès le jour j 3, rétablissement du traitement d'origine					

Dans le second cas, la tolérance aux opiacés doit être préalablement contrôlée. On peut le faire en fractionnant la première dose. Si la tolérance est avérée, on pratique comme dans le premier cas. Dans le cas contraire, se référer au schéma appliqué dans le troisième cas.

Dans le troisième cas, il est impératif de présumer qu'il n'y a plus de tolérance aux opiacés. L'instauration de la posologie a lieu comme pour un nouvel arrivant ne recevant pas de traitement de substitution préalable. Pendant l'accroissement de la posologie, on peut dans certains cas et sur base d'une observation minutieuse opter pour une démarche plus rapide et prescrire un accroissement des doses au cours d'une même journée. »<sup>36</sup>

<sup>36</sup> Cet extrait (repris littéralement) provient du Manuel suisse du Traitement avec prescription d'héroïne (OFSP, 2004).

## 2.4. Prescription, délivrance et administration de méthadone

Le médecin du *centre TADAM* peut prescrire de la méthadone, en respectant les règles en matière de dosage décrites dans le point ci-dessus. La méthadone est délivrée dans une pharmacie extérieure.

Chez certains patients, la co-prescription de méthadone est souhaitable pour éviter les effets de manque dus à la plus courte durée de vie de la diacétylmorphine. En outre, d'après Haasen et al. (2007), la prescription obligatoire de méthadone pour le groupe expérimental diminuerait peut-être la survenue d'effets secondaires<sup>37</sup>. Cependant, en dehors de cette hypothèse, rien n'indique que la co-prescription de méthadone améliore la situation du patient ou sa qualité de vie. Par contre, les patients de l'étude HAT<sup>38</sup> des Pays-Bas se sont souvent plaints d'être obligés de prendre de la méthadone en plus de la diacétylmorphine (communication de Wim van den Brink lors du Comité scientifique du projet du 17 juin 2008). La prescription de méthadone restera dès lors une association tolérée dans notre projet pilote mais nous recommandons aux médecins prescripteurs de prévenir le patient des dangers potentiels d'une prise de diacétylmorphine et du confort qui peut être amené par un supplément de méthadone.

## 2.5. Accueil et identification des patients

Les patients posséderont une carte d'identification contenant leur numéro d'identification (donné lors de la randomisation), leur nom, prénoms, date de naissance et leur photo.

Au début du traitement, cette carte sera nécessaire pour permettre l'identification d'un patient lorsqu'il se présente au centre pour la délivrance de diacétylmorphine. Si un patient est reconnu avec certitude par au moins deux membres du personnel du centre, il pourra accéder au *centre TADAM* même s'il a perdu sa carte d'identification.

L'infirmier présent qui fait l'accueil des patients notera le nom et l'heure précise d'arrivée de chaque patient. Ces informations seront notées soit sur ordinateur dans un programme spécifique avec le nom de l'infirmier à l'accueil, soit sur une feuille qui devra être signée par l'infirmier qui fait l'accueil et qui sera conservée par la suite.

## 2.6. Surveillance du patient avant l'administration et consommations parallèles

### ➤ Surveillance du patient avant l'administration

Dans le cas de l'injection, chaque patient devra attendre 10 minutes dans la salle d'attente entre son inscription à l'accueil et son admission dans la salle d'injection. Cette règle a été appliquée dans l'expérience espagnole (March et al., 2006) ainsi que dans le centre de Genève (selon une visite faite en octobre 2006). Elle a pour objectif de permettre aux infirmiers de vérifier si un patient est un état de recevoir une injection. Ces 10 minutes permettront en outre au personnel du *centre TADAM* de préparer l'injection.

<sup>37</sup> Christian Haasen se base sur le fait que, dans l'étude des Pays-Bas où la co-prescription de méthadone était obligatoire, le taux d'effets secondaires sévères était moins élevé que dans l'étude allemande où la co-prescription de méthadone n'était pas obligatoire.

<sup>38</sup> "Heroin-Assisted Treatment" (traitement assisté par diacétylmorphine).

Sur avis de l'équipe médicale, le médecin pourra supprimer cette règle pour les patients dont les consommations parallèles ne constituent pas un risque lors de l'injection et, éventuellement, pour les patients qui travaillent.

### ➤ **Consommations parallèles**

Le personnel du centre devra garder à l'esprit que « *la consommation parallèle n'est pas par principe un motif d'exclusion du traitement* » (OFSP, 2004). Les patients inclus dans ce type d'étude sont en effet en grande majorité des consommateurs habituels d'autres drogues, légales ou non (CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006 ; OFSP, 2004).

Un patient ne pourra pas être sanctionné pour ses consommations parallèles en tant que telles à condition qu'il n'enfreigne pas le règlement d'ordre intérieur et ne consomme pas de drogues dans le centre, ni de drogues illicites dans ses environs immédiats.

En sachant qu'il n'encourra aucune sanction et dans son intérêt, le patient sera au contraire encouragé à révéler à l'équipe médicale ses consommations parallèles avant l'administration de diacétylmorphine. Les consommations parallèles peuvent en effet constituer un risque lors de l'administration de diacétylmorphine<sup>39</sup>. Il est donc important que le patient soit à l'aise pour révéler ces éventuelles consommations. En outre, sanctionner les consommations de drogues illicites lors d'un traitement de substitution peut avoir un impact négatif sur les résultats du traitement (Farrell et al., 1994).

En cas de soupçon d'intoxication alcoolique, l'équipe du centre devra faire passer un alcootest au patient. L'appareil devra être contrôlé et réglé périodiquement. Cet appareil doit être suffisamment précis car, au-delà d'un certain taux d'alcoolémie, le patient devra recevoir une dose réduite de diacétylmorphine pour éviter tout risque lié à l'administration d'héroïne. Un protocole écrit, inspiré de ceux existant dans les expériences de traitement assisté par diacétylmorphine aux Pays-Bas, en Suisse ou en Allemagne, devra être prévu concernant l'attitude à adopter selon le taux d'alcoolémie (OFSP, 2004)<sup>40</sup>.

Si le patient se présente en état d'intoxication au centre, l'équipe pourra soit réduire la dose de diacétylmorphine, soit la donner en deux temps, soit supprimer la dose prévue<sup>41</sup>. Le règlement d'ordre intérieur devra énoncer clairement les règles qui seront prises à ce niveau et les personnes qui peuvent en décider au sein de l'équipe du *centre TADAM*. Cette partie du règlement devra être répétée régulièrement aux patients pour leur éviter toute surprise. Il est également important, d'une part, que le patient comprenne qu'il ne s'agit pas de sanctionner

<sup>39</sup> Dans l'étude allemande (Naber et Haasen, 2006), les effets indésirables graves liés à l'administration de diacétylmorphine étaient le plus souvent imputable à une consommation parallèle (non-révélee avant l'administration) de benzodiazépines (pour les dépressions respiratoires) ou de cocaïne (pour les convulsions cérébrales). Dans l'étude des Pays-Bas, les effets indésirables graves étaient également souvent liés à la consommation parallèle de benzodiazépines ou de cocaïne (CCBH, 2002).

<sup>40</sup> Dans l'étude allemande, l'alcootest est obligatoire pour chaque patient avant chaque administration. A Francfort, l'alcootest doit en outre être négatif avant l'administration sinon celle-ci est refusée (Visite au centre de traitement par héroïne de Francfort, le 14 novembre 2007). Par contre, dans le centre de traitement par héroïne de Rotterdam, les patients ne font un alcootest qu'en cas de soupçon d'intoxication alcoolique et un taux minimum d'alcoolémie est permis, un formulaire indique la démarche à suivre selon le taux d'alcoolémie (Communication personnelle et document reçu lors d'une visite au centre de Rotterdam, le 21 septembre 2007).

<sup>41</sup> Cette procédure est appliquée en Suisse et en Allemagne, du moins à Francfort (OFSP, communication personnelle, 10 août 2007 ; communication personnelle lors d'une visite au centre de Francfort, 14 novembre 2008).

ses consommations parallèles, et, d'autre part, que l'équipe ne fasse pas de cette règle une sanction des consommations parallèles.

En annexe (voir Annexe A et B), un extrait du Manuel suisse décrit les effets possibles des consommations parallèles, notamment en combinaison avec l'administration de diacétylmorphine, et l'attitude à adopter face à celles-ci.

## **2.7. Préparation de la diacétylmorphine**

Le pharmacien responsable de l'approvisionnement, de la conservation, de la préparation et de la délivrance de la diacétylmorphine disposera d'un local uniquement réservé et adapté au stockage et à la préparation des substances nécessaires ainsi qu'aux tâches afférentes. L'accès de ce local sera réservé au personnel de la pharmacie. La délivrance se fera selon les quantités prescrites par le médecin.

La délivrance de diacétylmorphine sera notée sur une fiche informatique avec le nom du patient, la dose délivrée, la date et l'heure.

Pour éviter les erreurs, avant de donner la préparation à un patient, la personne qui a fait la préparation ou une autre personne vérifiera si la dose préparée est bien celle qui est prévue pour le patient.

### **➤ Injection**

Pour l'injection, en plus de la seringue avec la dose adéquate de diacétylmorphine, l'infirmier préparera les compresses, le champ et les éventuels médicaments supplémentaires.

Chaque patient recevra le matériel nécessaire sur un plateau en carton. Pour limiter le risque d'erreur, le nom du patient sera écrit sur ce plateau.

Plusieurs types de seringues devront être disponibles selon les habitudes et l'état des veines du patient<sup>42</sup>.

### **➤ Inhalation**

Selon la procédure utilisée pour l'inhalation par le CCBH aux Pays-Bas, le patient recevra un sachet en plastique transparent, la dose de diacétylmorphine en sachet, le morceau d'aluminium et la paille nécessaires à l'inhalation de la vapeur de diacétylmorphine. Pour éviter les dermatites de contact, le personnel du *centre TADAM* devra éviter de toucher la poudre ou des objets entrés en contact avec la poudre de diacétylmorphine (CCBH, 2002).

## **2.8. Administration**

L'administration ne pourra se faire que dans la salle d'injection ou dans la salle d'inhalation. Mais, dans tous les cas, les patients s'administreront eux-mêmes la diacétylmorphine sous la surveillance d'un infirmier ou d'un médecin, qui s'assurera que le sujet ne présente aucun

---

<sup>42</sup> L'état des veines et les sites d'injection varient en effet beaucoup selon les utilisateurs (Darke et al., 2001 ; Maliphant et Scott, 2005). Le tissu cicatriciel autour de certains sites d'injection peut par exemple rendre nécessaire l'utilisation d'aiguilles plus solides (Maliphant et Scott, 2005).

effet indésirable durant l'administration et durant la période de repos (Ansseau et al., 2005). La surveillance s'exercera tout le temps de l'administration.

Le matériel d'injection ou d'inhalation sera donné à chaque patient présent dans les salles d'administration.

Le nombre de patients qui sont admis en même temps dans une salle d'administration doit suivre les règles du CCBH<sup>43</sup>, l'organisme qui chapeaute le traitement assisté par diacétylmorphine aux Pays-Bas. Pendant l'administration, les patients doivent être tous visibles depuis le local de préparation.

Quand les patients auront reçu leur préparation, ils ne devront pas tourner le dos au local de préparation. Les patients s'administreront la diacétylmorphine devant le local de préparation de manière claire. Pendant et après l'administration, leur visage devra être toujours visible, de telle manière que les infirmiers puissent intervenir immédiatement au moindre signe de malaise.

Lorsqu'un groupe de patient est présent dans chaque salle d'administration, trois membres du personnel au minimum (dont deux infirmiers) devront être présents pour surveiller l'injection et l'inhalation de chaque patient. Ces infirmiers devront surveiller attentivement l'état des patients, surtout de ceux qui s'injectent la diacétylmorphine.

### ➤ **Forme injectable**

Le patient se lavera soigneusement les mains, désinfectera l'emplacement prévu pour l'injection et ajustera son garrot avant l'injection.

"Les premières séances feront l'objet d'une procédure d'apprentissage particulière sous la supervision d'un infirmier" (Ansseau et al., 2005). En effet, d'après le personnel des centres visités à l'étranger, au début du traitement, les patients ne se font pas toujours des injections de manière correcte. Il faudra parfois leur apprendre à suivre des règles d'hygiène élémentaires et à se faire des injections d'une manière efficace.

D'après le personnel de Genève, une injection peut prendre de quelques minutes à 30 minutes<sup>44</sup>.

Sur base des expériences à l'étranger et selon sa propre expérience, l'équipe médicale devra élaborer des règles précises pour l'injection de la diacétylmorphine, comme par exemple :

- l'interdiction de se faire des injections autrement que par intraveineuse sauf autorisation du médecin ou surveillance spécifique des infirmiers (pour les intramusculaires ou intradermiques par exemple),
- l'interdiction de faire des intra-fémorales<sup>45</sup>,
- l'interdiction de se faire des injections dans le cou ou dans la tête.

---

<sup>43</sup> Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden ([www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl)).

<sup>44</sup> Dans le centre de Genève, 4 patients pouvaient se faire une injection en même temps dans la salle d'administration. Ils rentraient et sortaient tous les 4 en même temps. Si un patient n'arrivait pas à se faire d'injection, pour ne pas pénaliser les autres patients, il devait s'arrêter après 20 minutes d'essais et attendre que les autres patients sortent et que d'autres patients rentrent dans la salle d'injection (d'après une visite au centre de Genève en octobre 2006).

<sup>45</sup> Certains personnes ont pris l'habitude de se faire des intra-fémorales (Darke et al., 2001 ; Maliphant et Scott, 2005).

➤ **Forme inhalable**

Comme aux Pays-Bas, la diacétylmorphine sera fumée sur un support en aluminium avec la technique dite de la « *chasse au dragon* » (« *chasing the dragon* » ou « *chinesing* ») : la diacétylmorphine en poudre est mise sur un support en aluminium, cette poudre est chauffée avec un briquet passé sous l'aluminium et l'utilisateur inhale avec une paille la vapeur qui se dégage<sup>46</sup>. Ce mode d'administration est mis en place afin d'augmenter la compliance des sujets en utilisant une méthode qui ressemble le plus possible à leur manière habituelle de consommer (Anseau et al., 2005 ; CCBH, 2002).

Le patient ouvrira lui-même le sachet de poudre avant l'inhalation. Quand le patient aura fini l'inhalation, il devra remettre le matériel utilisé (aluminium, paille, sachet) dans un sachet plastique transparent, le refermer et le rendre à l'infirmier qui vérifiera que tout le matériel a bien été remis. Cette procédure est celle qui a été mise en route aux Pays-Bas après que des dermatites de contact aient été constatées parmi les membres du personnel (CCBH, 2002).

D'après le personnel d'un centre à Amsterdam, une séance d'inhalation prend environ une demi-heure par patient (visite à un des centres d'Amsterdam, le 27 octobre 2006).

**2.9. Surveillance du patient après l'administration**

Après l'administration, le patient devra jeter ou rendre à l'infirmier le matériel qu'il a utilisé : seringue, papier d'aluminium, paille, sachet ayant contenu la poudre, etc.

Le patient devra ensuite rester au moins 10 minutes dans la salle d'attente avant de pouvoir repartir. Sur avis de l'équipe médicale, le médecin pourra supprimer cette règle pour les patients dont les consommations parallèles ne constituent pas un risque lors de l'injection et, éventuellement, pour les patients qui travaillent. Dans tous les cas, le patient ne pourra quitter le centre que s'il n'est pas en état d'intoxication pour éviter qu'il n'ait ou ne cause un accident hors du centre mais également pour éviter qu'il n'incommoder les riverains du centre<sup>47</sup>.

Sur base d'une *check-list*, approuvée par le médecin du centre TADAM, les infirmiers détermineront si le patient est en état de quitter le centre. Sur base de cette *check-list*, le score de chaque patient quittant le centre sera noté sur une feuille journalière qui devra être conservée dans le centre<sup>48</sup>.

<sup>46</sup> Des membres du CCBH ont étudié et décrit précisément la technique de "chasing the dragon" utilisée par les patients. Ils ont décrit également les différents types de paille dont se servent les patients (Hendriks et al., 2001).

<sup>47</sup> Dans l'étude allemande, les patients devaient rester 30 minutes dans le centre après l'injection. Cependant, les effets indésirables importants comme les convulsions, les dépressions ou les insuffisances respiratoires se produisent dans les minutes suivant l'injection (Haasen et al., 2007 ; Naber et Haasen, 2006, p.135). En outre, cette règle des 30 minutes ne fait partie ni des recommandations de l'Office fédéral suisse de la Santé publique (OFSP, 2004 ; OFSP, communication personnelle, 10 août 2007), ni du protocole des Pays-Bas (CCBH, 1999c).

<sup>48</sup> Cette *check-list* peut être inspirée de celle qui est utilisée à Francfort pour déterminer si un patient peut quitter le centre de traitement par héroïne (Information et document reçus lors d'une visite au centre de traitement par héroïne de Francfort le 14 novembre 2007).



## 2.10. Exclusion du traitement

L'équipe du *centre TADAM* pourra décider d'exclure un patient du traitement si un des cas suivants se présente :

- Un patient présentant des complications somatiques sévères, en lien avec la délivrance de diacétylmorphine, qui rendent la continuation du traitement injustifiable,
- Un patient présentant des changements anormaux dans les résultats des laboratoires, dont la poursuite du traitement présenterait de trop grand risque,
- Un patient ayant interrompu la prise de diacétylmorphine pendant plus de 15 jours si cette interruption n'a pas été décidée ou approuvée par l'équipe du centre,
- Un patient qui interrompt son traitement plus de 3 mois soit pour des raisons médicales, soit parce qu'il a été emprisonné<sup>49</sup>,
- Un patient qui ne respecte plus les conditions du traitement (infractions importantes répétées au règlement d'ordre intérieur ou refus systématique d'aller en entretien avec l'équipe de recherche),
- Un patient qui s'est montré violent ou a menacé de violence un membre du centre ou de l'équipe de recherche,
- Un patient qui a volé de la diacétylmorphine dans le centre,
- Un patient qui a obtenu ou donné une drogue illégale dans le centre.
- Si une patiente est enceinte, elle sera envoyée à un gynécologue pour le suivi de sa grossesse et un traitement par méthadone lui sera proposé dans son *centre partenaire* ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des femmes enceintes, dépendantes de l'héroïne.

Cette liste est inspirée des conditions d'exclusion du traitement de l'expérience allemande (Naber et Haasen, 2006, p.31).

L'équipe du *centre TADAM* décidera de l'exclusion du patient après avoir prévenu l'équipe de recherche de l'exclusion et des raisons de celle-ci.

"Le sujet pourra quitter l'étude à tout moment afin de poursuivre son traitement selon d'autres voies". Dans tous les cas de départ volontaire ou d'exclusion, le personnel du *centre TADAM* (pour le groupe expérimental) recherchera avec le patient le meilleur traitement alternatif possible.

"En cas d'hospitalisation ou d'incarcération (dans la mesure où l'administration pénitentiaire est d'accord), un traitement par méthadone sera systématiquement proposé" (Ansseau et al., 2005).

Toutes les interruptions volontaire ou non du traitement seront notées dans le dossier du patient avec la date et les raisons de l'interruption du traitement.

---

<sup>49</sup> Ce critère d'exclusion a été modifié suite au Comité scientifique du 17/06/2008 sur une recommandation des experts étrangers qui ne voyaient pas de raison de faire de différence entre les patients hospitalisés ou emprisonnés.

## 2.11. Autres tâches des infirmiers

Chaque patient du *centre TADAM* aura un infirmier référent. Celui-ci sera chargé d'avoir un entretien avec le patient au moins une fois par mois pour faire le point sur le traitement. Cet entretien sera documenté dans le dossier du patient. Si le patient avait des plaintes ou des demandes en matière de suivi médico-psycho-social (en dehors de la prescription et de la délivrance de diacétylmorphine), l'infirmier devrait soit renvoyer le patient vers le *centre partenaire* qui prend en charge ce patient, soit prendre contact lui-même avec l'institution partenaire pour trouver une solution pour ce patient.

De même, dans l'intérêt du patient et dès que l'utilité s'en fait sentir, l'infirmier référent d'un patient du *centre TADAM* est invité à entrer en contact avec les *centres partenaires* ou les autres institutions concernées par la prise en charge d'un patient du groupe expérimental.

Les relations entre l'équipe médicale du *centre TADAM* et les *centres partenaires* ont pour seul objectif l'intérêt thérapeutique du patient et sont placées sous le signe du secret professionnel. Il ne s'agit en aucun cas d'un rôle de contrôle du *centre TADAM* sur le travail des *centres partenaires* et vice-versa.

## 2.12. Règlement d'ordre intérieur

Dans ce type de traitement, le règlement d'ordre intérieur est particulièrement important non seulement parce que ce traitement est nouveau et parce que la population cible présente un plus haut taux de criminalité que la population générale (CCBH, 2002 ; Naber et Haasen, 2006) mais parce que la délivrance de diacétylmorphine pour les patients comme pour l'équipe n'est pas une opération neutre et peut entraîner des tensions (d'après le personnel du centre de Genève en octobre 2006).<sup>50</sup>

L'Office fédéral suisse de la Santé publique fait d'ailleurs de nombreuses recommandations pour l'élaboration du règlement d'ordre intérieur. Les grands points de ces recommandations sont repris ci-dessous.

*« Les règles disciplinaires qui régissent l'institution doivent être clairement communiquées à toutes les personnes concernées. Chacun doit savoir qui prendra quelle sanction à quel moment. Les procédures et les instances décisionnelles doivent être connues aussi bien des patients que des soignants. (...) »*

*Sont à considérer comme graves et à examiner en vue d'une éventuelle exclusion les comportements suivants:*

- *Actes de violence à l'égard d'autres patients ou du personnel soignant*
- *Menaces*
- *Déprédations*
- *Trafic de drogue ou de substances analogues dans l'institution*

<sup>50</sup> Jean-Pierre Jacques et Christian Figiel recommandent pour éviter les conflits inutiles, d'une part, d'avoir d'abord un personnel respectant lui-même les règles et les patients et, d'autre part, de donner lecture *in extenso* et à haute voix du règlement d'ordre intérieur (...) au patient lors de la procédure d'admission et si jamais le patient transgresse une des règles (Jacques et Figiel, 2006).

- *Vol, contrebande et vente de stupéfiants*

*Ces fautes doivent immédiatement donner lieu à une mesure disciplinaire (par exemple une suspension de la remise d'héroïne), en attendant la prise de position de l'instance désignée pour les sanctionner. (...) Le retrait d'héroïne est une mesure disciplinaire consistant à remplacer partiellement ou totalement l'héroïne par de la méthadone, pour une période déterminée. Cette sanction ne doit pas être confondue avec le fait de diminuer, de substituer ou d'arrêter la prescription d'héroïne pour des raisons médicales (par exemple en cas de forte consommation parallèle). (...)*

- *Sanctions en cas de vol, de trafic et de vente des stupéfiants*

*En cas de contrebande avérée, de vol ou de vente de stupéfiants dans le centre (...), il faut immédiatement procéder à une suspension de la remise d'héroïne. En cas de récidive, le patient doit être exclu du traitement (...). Par ces mêmes actes, le patient se rend aussi passible de poursuites pénales (...).*

- *Comportement suspect et présomption de trafic de stupéfiants*

*Si l'on observe des comportements laissant à penser qu'il y a trafic de stupéfiants, un avertissement est immédiatement donné et un entretien a lieu avec le patient concerné, à qui il est clairement signifié que le trafic peut conduire à une suspension de la remise d'héroïne voire à une exclusion du traitement. (...)*

- *Considérations générales*

*Les sanctions sont des mesures coercitives. Ce sont donc toujours des instruments de prise de pouvoir. Il convient donc de réfléchir soigneusement au bien-fondé des sanctions envisagées. Les sanctions doivent uniquement servir à maintenir les normes et les valeurs sans lesquelles une collectivité ne saurait fonctionner ni exister durablement. Dès lors qu'elles sont utilisées à des fins moins claires, il y a risque permanent de glisser dans l'abus de pouvoir. (...)*

- *Conditions cadre pour sanctionner*

*Il convient de distinguer, fondamentalement, trois types de situations nécessitant des sanctions:*

- *celles dans lesquelles il est indispensable qu'un certain comportement soit immédiatement suivi d'une réaction manifeste;*
- *celles dans lesquelles le comportement ne demande pas une réaction immédiate;*
- *celles que l'on peut qualifier d'intermédiaires (par exemple, dans le cas de la suspension d'héroïne, appliquée sur-le-champ mais suivie d'une évaluation de la durée appropriée, que l'on communique au patient plus tard).*

*Il importe, dans le premier cas d'espèce, que les conséquences des comportements indésirables, c'est-à-dire la sanction qui leur sera automatiquement appliquée, soient connues d'avance. Patients et soignants doivent savoir avec précision comment de tels événements sont gérés dans l'institution.*

*Il est souhaitable d'examiner sans précipitation inutile tous les manquements ou les situations problématiques qui ne demandent pas de réaction immédiate et, au besoin, de les sanctionner plus tard.*

*Dans un cas comme dans l'autre, il est indispensable de veiller à la transparence de la procédure afin d'éviter, dans toute la mesure du possible, de glisser dans l'arbitraire ou de réagir de façon démesurée sous la pression des tensions du moment.*

- *Instances disciplinaires et instances décisionnelles*

*Il est absolument indispensable que le membre de l'équipe thérapeutique directement impliqué sache avec précision comment se comporter dans le premier et le troisième type de situations décrits ci-dessus. C'est pourquoi il doit également être habilité à prendre, seul et sans tarder, toutes les mesures disciplinaires connues de tous.*

*Il en va autrement dans le deuxième cas d'espèce, où il s'agit surtout de régler des conflits dans lesquels l'appréciation de chacune des personnes concernées peut être différente. Là, c'est à une instance connue de tous (par exemple l'équipe thérapeutique dans son ensemble) qu'il revient d'examiner les faits, avec un certain recul et dans un délai clairement établi, et de décider des sanctions adéquates. (...)*

- *Règles de vie*

*Il est obligatoire d'établir un règlement (...) par écrit. Celui-ci fait partie intégrante de l'information au patient qui est fournie à toute personne intéressée avant son entrée dans le traitement. Le règlement (...) doit, en outre, préciser les sanctions appliquées en cas de non-observation des règles de vie de l'institution (...). » (OFSP, 2004).*

Le règlement ci-dessous est donné à titre d'exemple et est également inspiré du manuel suisse (OFSP, 2004).

<b>Règle</b>	<b>Sanction en cas de non-observation</b>	
Pas de menaces verbales à l'encontre du personnel	Les sanctions peuvent aller de la réprimande à l'exclusion, en passant par la suspension de la remise d'héroïne	A-C
Il est interdit d'user de violence à l'égard du personnel	Minimale: réprimande Maximale: exclusion	A C
Pas de violences entre patients	Suspension d'héroïne de 24 h au moins	A/B
Pas de dégradations	Le matériel endommagé doit être remplacé Remise d'héroïne suspendue pour une période variant selon la gravité des dégâts	B A/B
La consommation de psychotropes (drogues illégales, alcool, médicaments) est interdite dans les locaux et peut mener à l'exclusion.	Produits injectables: 1 <sup>e</sup> fois: suspension jusqu'à 1 semaine 2 <sup>e</sup> fois: suspension jusqu'à 2 semaines (Récidive: exceptionnellement jusqu'à l'exclusion) Médicaments et alcool: 1 <sup>e</sup> fois: suspension jusqu'à 3 jours 2 <sup>e</sup> fois: suspension jusqu'à 1 semaine	B  B
Interdiction d'apporter des drogues, de l'alcool et des médicaments dans les locaux	Confiscation des substances	A
Pas de trafic de psychotropes (cannabis, médicaments, alcool) dans l'institution	1 jour de suspension au minimum En cas de récidive, remise d'héroïne suspendue durant une semaine au minimum Suspicion de trafic: fouille et confiscation de toutes les substances trouvées (drogues, médicaments, alcool)	A/B B A
Il est interdit d'emporter des stupéfiants injectables remis par le centre.	1 <sup>e</sup> fois: suspension d'une semaine min. Récidive: exclusion	B C
Les vols avec ou sans effractions dans les locaux de	Effraction: exclusion	C

entraînent l'exclusion.	Vol: dénonciation à la police avec éventuellement suspension de la remise d'héroïne	B
Pas de recel ni de commerce	Les marchandises sont confisquées. En cas de récidive: suspension d'héroïne	A/B
Pas d'armes	Les armes sont confisquées. En cas de récidive: suspension d'héroïne	A/B
Respect des consignes du personnel	Les sanctions peuvent aller de la réprimande à l'exclusion, en passant par la suspension de la remise d'héroïne	A/B/ C
Seuls les patients en traitement sont autorisés à séjourner dans les locaux du centre. Exceptions à négocier.	Les personnes non-autorisées sont priées de s'en aller	Tous
Il est obligatoire de quitter sans s'y attarder. Interdiction de s'asseoir ou de rester debout à proximité du centre. Pas de temps d'attente devant le centre, avant l'heure de remise du traitement. Il est possible d'attendre 15 min dans la salle d'attente avant les consultations.	Sanction: suspension de 30 minutes	A
La consommation de drogues, d'alcool et de médicaments ainsi que le trafic de drogues ou de médicaments devant le bâtiment ou à proximité immédiate sont interdits et punis.	Suspension de la remise durant 1 jour min. En cas de récidive: suspension de la remise d'héroïne durant une semaine min.	A/B B
Interdiction d'amener des chiens dans le centre. Il est interdit d'attacher les chiens à l'entrée du bâtiment ou à proximité immédiate.	Sanction: suspension de 30 minutes	A
Pas de bruit excessif dans et autour du bâtiment	Réagir, faire une remarque	Tous

- *Sanctions légères*

« **A** = Suspension jusqu'à 1 jour ou jusqu'au prochain colloque journalier

*Décision prise par le personnel chargé de la remise d'héroïne*

- *Sanctions de moyenne gravité*

**B** = Suspension de plus d'un jour ou jusqu'au prochain colloque journalier (week-end)

*Fixation de la sanction lors du colloque journalier, si possible par les référents du patient*

- *Sanctions lourdes*

**C** = Exclusion du traitement

*Décision par le responsable du secteur de prise en charge et/ou le médecin-chef*

- *Principe de base*

*Le délai de prescription pour tous les actes punissables commis dans l'institution est de 6 mois, ce qui signifie que l'on considère qu'il y a récidive seulement si le même acte est à nouveau commis avant écoulement de cette période. » (OFSP, 2004).*

### 2.13. Dossier par patient

Chaque patient du groupe expérimental aura un dossier dans le *centre TADAM* (celui-ci peut être informatisé en tout ou partie) dans lequel les données concernant le patient seront consignées. L'équipe de recherche donnera au *centre TADAM* un modèle pour les informations à consigner. Seront notamment enregistrés :

- le relevé quotidien de la prescription, de la délivrance et du mode d'administration de diacétylmorphine ainsi que d'une éventuelle prescription de méthadone pendant les 12 mois du suivi du patient,
- les résultats des alcootests éventuellement demandés au patient,
- les éventuelles diminutions ou suppressions de diacétylmorphine par les infirmiers et les raisons de celles-ci,
- les absences et les irrégularités en matière de visite des patients au *centre TADAM* (et les éventuelles raisons de celles-ci),
- les éventuelles exclusions et les motifs de celles-ci,
- les informations concernant un patient devront reprendre la date, l'heure et le nom de la personne qui a entré l'information.

Toutes les données relatives aux examens médicaux, aux prises de sang et aux analyses d'urine seront également consignées pour chaque patient.

#### **2.14. Gestion informatique de la diacétylmorphine**

Un programme informatique permettra de tracer le trajet de la diacétylmorphine depuis son arrivée dans la pharmacie d'hôpital jusqu'à son administration à chaque patient. Ce type de programme existe en Suisse, notamment à Genève.

Les membres du personnel qui auront l'autorisation d'accéder au programme seront identifiés par un code d'accès personnel. Cette procédure permettra de connaître le nom de la personne qui a réalisé chaque tâche liée à la diacétylmorphine comme par exemple : la commande de diacétylmorphine, la réception de la quantité commandée, la sortie du coffre-fort avant la consultation, la préparation de la solution injectable avant les consultations, la préparation de la diacétylmorphine pour chaque patient, la dose effective donnée à chaque patient de diacétylmorphine, le stockage de la diacétylmorphine après une consultation, l'inventaire régulier de la quantité restant en stock, les prescriptions du médecin. La prescription de méthadone devra également être informatisée.

### **3. Prescription et délivrance pour le groupe contrôle**

#### **3.1. La méthadone**

Les sujets du groupe contrôle suivront un traitement par méthadone dans un *centre partenaire*. Leur traitement ne sera pas modifié par rapport au traitement habituellement offert par le centre (Ansseau et al., 2005) puisque l'objectif de l'étude est de comparer l'efficacité du traitement par diacétylmorphine avec les traitements par méthadone tels qu'ils sont dispensés actuellement par les institutions de soins.

La prescription ainsi que la délivrance de méthadone devront obéir aux règles en vigueur en matière de traitement par méthadone. Ces règles sont reprises dans les articles 4 à 8 de

l'arrêté royal du 19/03/2004 réglementant le traitement de substitution, ces articles définissent les modalités du traitement de substitution<sup>51 52</sup>.

Puisque la délivrance de diacétylmorphine et de méthadone ne doit entraîner aucun frais pour les patients du groupe expérimental, la méthadone doit être gratuite pour les patients du groupe contrôle pendant les 12 mois de l'expérimentation.

➤ **Exclusion du *centre partenaire***

Si un patient est exclu du *centre partenaire* totalement ou seulement en ce qui concerne la prescription de méthadone, le *centre partenaire* devra noter dans le dossier du patient la date de l'exclusion ainsi que les raisons de celle-ci.

### 3.2. Dossier par patient

Pour le groupe contrôle, en ce qui concerne la prescription de méthadone, le *centre partenaire* notera dans un dossier propre à chaque patient :

- la date et le lieu des entretiens effectivement suivis par le patient,
- les éventuels contacts entre le médecin et le pharmacien,
- la date et les raisons de l'arrêt de la prescription de méthadone.

L'équipe de recherche fournira aux *centres partenaires* les documents (sur papier et en version électronique) dans lesquels les informations ci-dessus devront être notées.

## 4. Suivi psychosocial

Le suivi psychosocial pourra être le prolongement d'un traitement existant et il peut se prolonger après les 12 mois de traitement du patient dans l'étude. Les données concernant le suivi psychosocial ne seront enregistrées que pendant cette période de 12 mois.

Dès que possible, le *centre partenaire* prend rendez-vous avec le patient. Lors de ce rendez-vous, le *centre partenaire* réévalue les besoins du patient au niveau psychosocial et prépare avec le patient une planification du suivi psychosocial à réaliser pendant les 12 mois de traitement. Cette planification peut être une partie du suivi mis en place avant la sélection du patient dans le projet pilote.

➤ **Dossier par patient**

Chaque patient du projet pilote aura un dossier dans son *centre partenaire* en ce qui concerne son suivi psychosocial. Pour les patients du groupe contrôle, ce dossier devrait être distinct du dossier relatif à la prescription et à la délivrance de méthadone.

---

<sup>51</sup> Cet arrêté royal a été pris en application de la loi du 22 août 2002 visant à la reconnaissance légale des traitements de substitution et modifiant la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques.

<sup>52</sup> Lors de la rédaction de ce chapitre, en janvier 2008, il n'y avait pas d'autres règles légales réglementant le traitement de substitution. Avant la publication de cet arrêté royal, la Conférence de consensus de 1994 a servi de référence en Belgique en ce qui concerne le traitement de substitution par méthadone. Le texte de cette conférence est repris dans le livre de Jean-Pierre Jacques et Christian Figiel sur les traitements de substitution (2006, page 405).

Le suivi psychosocial de chaque patient sera documenté avec notamment :

- la date, le lieu et la durée des entretiens effectivement suivi par le patient,
- les raisons de l'entretien (par exemple, recherche de logement, psychothérapie, remise en ordre de papiers d'identité, etc.),
- en cas d'arrêt du suivi psychosocial, la date et les raisons de l'arrêt de celui-ci si elles sont connues du *centre partenaire*.

L'équipe de recherche fournira aux *centres partenaires* les documents (sur papier et en version électronique) dans lesquels les informations ci-dessus devront être notées.

## 5. Le travail en réseau

En ce qui concerne les patients du projet pilote, les *centres partenaires* et le *centre TADAM* sont invités à collaborer avec les différents intervenants externes et les différentes institutions qui seraient en contact avec le patient.

Les patients du groupe cible de ce type de traitement présentent en effet de nombreux problèmes somatiques, mentaux et sociaux qui rendent nécessaire dans l'intérêt du patient et de son traitement, la collaboration entre les différents centres impliqués.

## 6. Double prescription d'un produit de substitution

Si l'équipe d'un *centre partenaire* ou l'équipe du *centre TADAM* apprenait qu'un patient de l'étude recevait de la méthadone d'un médecin extérieur à l'étude, ce fait serait noté dans le dossier du patient et le médecin prescripteur du *centre partenaire* ou du *centre TADAM* serait prévenu. Ce médecin prendra contact avec le médecin extérieur à l'étude et il décidera avec son patient des mesures à prendre et des éventuels changements à apporter à la prescription. Ce cas est assimilé aux consommations parallèles et aucune sanction n'est prévue dans le *centre TADAM* (voir le point Surveillance du patient avant l'administration et consommations parallèles).

## 7. Autres données liées au traitement

### 7.1. Thérapies additionnelles

"Si des affections sont présentes avant le début de l'étude ou surviennent au cours de celle-ci, tous les traitements les concernant seront autorisés. Dans le groupe expérimental comme dans le groupe contrôle", tous les traitements connus prescrits à un patient seront encodés dans son dossier personnel (Ansseau et al., 2005).

### 7.2. Coût du centre TADAM

En vue de réaliser l'étude économique, le *centre TADAM* tiendra à disposition de l'équipe universitaire un état de tous les frais engagés pour la réalisation du projet pilote dont :

- rémunération du personnel,



- coûts liés aux soins (y compris matériel médical et médicaments),
- coût de l'infrastructure,
- frais de fonctionnement.

### 7.3. Effets indésirables

On entend par **effet indésirable** tout événement médical apparu ou aggravé au cours de l'étude (Anseau et al., 2005). Le terme médical doit être entendu au sens large, il comprend également les conséquences négatives pour le sujet ou pour son entourage d'un comportement inhabituel (par exemple agression, suicide, accident, etc.).

Tout effet indésirable, notifié spontanément par le patient ou bien dépisté par l'équipe médicale d'un *centre partenaire*, du *centre TADAM* ou par *l'équipe de recherche*, sera rapporté dans le dossier du patient avec un maximum de détails significatifs (date de survenue, description, sévérité, conséquences,...) (Anseau et al., 2005).

Les effets indésirables suivants seront recherchés systématiquement (Naber et Haasen, 2006) lors de chaque examen médical :

- les effets d'une intoxication (bradypnée, apnée, cyanose, spasmes musculaires, convulsion, œdème pulmonaire, perte de conscience, hypotension),
- les effets histaminiques (démangeaisons, crise de transpiration, irritation, œdème, maux de tête, bronchospasme, sensation de brûlure, de chaleur, de picotements, de piquûre),
- les effets cholinergiques (myosis, constipation, douleurs abdominales, bradycardie).

"On entend par **effet indésirable grave** un événement qui met en jeu le pronostic vital immédiat, entraîne une invalidité permanente ou nécessite une hospitalisation. Ces événements seront immédiatement rapportés par téléphone, fax ou courriel" au *coordinateur du volet Traitement* et à *l'équipe de recherche*. Cet effet indésirable grave sera rapporté et documenté dans le cahier d'observation propre à chaque patient par l'équipe médicale du *centre partenaire*, du *centre TADAM* ou par *l'équipe de recherche*<sup>53</sup> (Anseau et al., 2005).

Les patients inclus dans l'étude sont des personnes à la santé physique et mentale parfois déficiente qui consomment des drogues de qualité suspecte, souvent en injection et dans des conditions précaires. Ces situations entraînent un grand risque d'accidents, parfois mortels. En outre, lors de l'administration de diacétylmorphine, les consommations parallèles augmentent le risque de dépression respiratoire (en cas de consommation de benzodiazépines) et de convulsions cérébrales (en cas de consommation de cocaïne), surtout si le patient cache ces consommations parallèles. L'interruption d'une consommation continue d'alcool ou de benzodiazépines peut également aggraver le risque de convulsions cérébrales (Naber et Haasen, 2006).

---

<sup>53</sup> Dans l'étude allemande, le cahier d'observation de chaque patient est très standardisé et 4 pages sont prévues pour noter selon une grille de questions les effets indésirables, sévères ou non. Il peut être intéressant de s'inspirer de ce cahier (Naber et Haasen, 2006).

Ces risques rendent d'autant plus nécessaire l'enregistrement strict de tous les effets indésirables et l'évaluation de leur relation de cause à effet avec le traitement, pour tous les patients de l'étude.

#### **7.4. Relations avec les riverains et événements autour du centre**

L'éducateur du *centre TADAM* sera chargé de noter les plaintes et remarques des riverains, ainsi que les faits aux alentours du centre, qui pourraient être dus à la présence du *centre TADAM* ou des personnes fréquentant le centre.

Cet éducateur (ou son remplaçant) devra être joignable en tout cas pendant les heures d'ouverture du centre (y compris le week-end). Les riverains devront avoir en leur possession un même numéro de téléphone qui leur permettra de joindre l'éducateur ou son remplaçant. La ou les personnes qui remplaceront l'éducateur doivent être membres du personnel du *centre TADAM* (par exemple, les infirmiers) et elles devront avoir été formées à la procédure relative aux plaintes des riverains.

La méthode pour la documentation des faits et des plaintes, potentiellement liés à la présence du centre, sera définie par l'*équipe de recherche*.

L'éducateur aidera l'*équipe de recherche* et le *coordinateur du volet Traitement* dans la mise en place d'un comité composé de représentants du *centre TADAM*, de la police et de l'*équipe de recherche*.

## VII EVALUATION

L'objectif général de l'évaluation est de déterminer quel traitement est le plus efficace à la fois pour le groupe cible concerné et au niveau sociétal : le nouveau traitement par héroïne ou les traitements existants donnés dans les centres partenaires ? Il ne s'agit donc pas de comparer deux molécules mais deux offres de traitement.

Les conclusions de l'évaluation sont également destinées à faire des recommandations concrètes aux autorités subsidiantes pour les aider à prendre une décision sur la suite ou l'absence de suite à donner à ce projet pilote. A cet effet, sur base des résultats de l'évaluation, l'équipe de recherche décrira dans quelle mesure l'application de ce traitement est souhaitable ou non en Belgique et, s'il est souhaitable, selon quelles modalités concrètes.

### 1. Evaluation de l'efficacité du traitement au niveau des patients

Un traitement à base de diacétylmorphine a pour but premier de faire diminuer la consommation d'héroïne de rue du patient en traitement, en espérant ainsi améliorer la situation globale du patient, notamment sur le plan de sa santé et de son implication dans un mode de vie délinquant.

L'objectif principal de l'étude contrôlée randomisée est donc d'évaluer si le traitement assisté par diacétylmorphine, tel qu'il est développé dans ce projet pilote, peut apporter une plus-value aux personnes du groupe cible par rapport aux traitements existants assistés par méthadone après 12 mois de traitement, sur le plan de la consommation d'héroïne de rue, de la santé ou de l'insertion dans un mode de vie délinquant.

L'hypothèse principale est que la proportion de patients qui diminuent leur consommation d'héroïne de rue, dont la santé s'améliore ou qui sont moins impliqués dans un mode de vie délinquant est significativement plus importante dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle.

Cette hypothèse sera démontrée ou infirmée par les résultats de l'étude contrôlée randomisée. Celle-ci suit les recommandations internationales en matière de "confirmatory trial" (ICH, 1998). Il s'agit donc de répondre par oui ou par non à une question simple formulée d'avance. Les méthodes et tous les outils utilisés pour répondre à cette question sont décrits à l'avance dans ce protocole. Celui-ci devra être approuvé par différentes instances officielles avant le début du traitement. Dans la même logique, les changements qui interviendraient dans les modalités de l'étude après l'inclusion du premier patient devraient être notifiés aux mêmes instances.

L'hypothèse nulle est dès lors que le traitement expérimental ne montre pas d'efficacité significativement supérieure par rapport aux traitements existants par méthadone

Les résultats de l'étude ne concernent que le groupe cible visé par l'étude (voir le chapitre Inclusion) : ils ne pourront donc pas être étendus à tous les patients dépendant des opiacés.

## 1.1. Critère d'efficacité primaire<sup>54</sup>

### ➤ Définition

L'efficacité d'un traitement sera démontrée par une proportion plus importante de réponders dans une des branches de l'étude. Un répondeur est un patient qui remplit une des 3 conditions suivantes sans montrer de détérioration dans les deux autres conditions :

- une diminution de la consommation d'héroïne de rue sans augmentation de la consommation de cocaïne,
- une amélioration de la santé au niveau physique ou mental sans détérioration de l'autre niveau,
- une diminution de l'implication dans un mode de vie délinquant.

L'amélioration et la détérioration sont indiquées par une différence de 40% entre les mesures prises au Temps 0 (avant la randomisation) et les mesures prises au 12<sup>e</sup> mois pour un patient. Il y a augmentation de la consommation de cocaïne si la personne consomme 20% de cocaïne en plus au 12<sup>e</sup> mois par rapport au Temps 0.

Ce critère dichotomique multidimensionnel a été choisi car il reflète les principales améliorations qui peuvent être apportées par un traitement de substitution après 12 mois : au niveau santé, consommation de substances et criminalité. L'aspect "intégration sociale" n'a pas été retenu car la période de 12 mois est trop courte pour montrer des avancées significatives à ce niveau (Verthein et al., 2008).

Le critère d'efficacité primaire a été choisi car il est proche des critères d'efficacité des études allemande et néerlandaise. Il est d'ailleurs pratiquement semblable au critère de l'étude des Pays-Bas dont notre étude est très proche. En outre, il correspond aux recommandations des experts lors du Comité scientifique du 17 juin 2008<sup>55</sup>.

L'efficacité supérieure d'un traitement sera évaluée par la comparaison du pourcentage de sujets réponders entre les deux groupes. Ce type d'analyse sur base du pourcentage de réponders a été utilisé également en Allemagne (Naber et Haasen, 2006) et aux Pays-Bas (CCBH, 1999a, p.36 ; CCBH, 2002).

Notre critère d'efficacité étant très proche de celui de l'étude des Pays-Bas, nous nous basons sur leurs résultats pour déterminer la puissance statistique des résultats, c'est-à-dire 80%. Cette puissance nous permettra de mettre en évidence une différence de 20% au moins entre les deux groupes principaux de l'étude<sup>56</sup>. Dans ce cadre, nous avons calculé qu'il était nécessaire d'avoir les données de 93 sujets dans chacun des groupes pour mettre en évidence un résultat significatif. Le nombre de l'échantillon fixé à 200 par le Ministre de la Santé publique, commanditaire de l'étude, permettra dès lors un nombre suffisant de données pour limiter le risque de deuxième espèce et ainsi éviter de confirmer par erreur l'hypothèse nulle.

---

<sup>54</sup> Le critère d'efficacité primaire n'est plus le même que dans les versions précédentes du protocole. Il a été modifié suite aux recommandations des experts étrangers (Comité scientifique du 17/06/2008).

<sup>55</sup> Le choix de ce critère d'efficacité est conforme aux recommandations internationales (ICH, 1998).

<sup>56</sup> Ils ont en effet mis en évidence une différence de plus de 20% de réponders entre les deux groupes (van den Brink et al., 2003).

Le risque de première espèce sera limité par un  $\alpha$  de 0,05.

Les résultats seront présentés accompagnés de leur intervalle de confiance.

➤ **Analyse en "Intention-to-treat"**

L'analyse en « Intention-to-treat » se fera sur tous les sujets qui ont pris connaissance du résultat de la randomisation, c'est-à-dire sur toutes les personnes qui répondront aux critères d'inclusion, qui auront complété les premiers tests et qui auront participé à la randomisation. Ce type d'analyse a également été utilisé par nos deux modèles étrangers. Concrètement, le choix de cette analyse aura pour conséquence que tous les patients randomisés seront suivis par l'équipe de recherche et évalués même s'ils arrêtent ou changent de traitement au cours d'étude. Cependant, à titre de comparaison et pour compléter cette analyse principale, une autre analyse comparera les résultats des deux groupes sur base des données des seuls patients qui ont poursuivi leur traitement initial pendant 12 mois<sup>57</sup>.

Si un patient n'a pu être retrouvé lors de l'évaluation au 12<sup>e</sup> mois, l'évaluation du 9<sup>e</sup> mois sera reprise selon la procédure LOCF (Last Observation Carried Forward). Si l'évaluation du 9<sup>e</sup> mois n'existe pas non plus, l'analyse considérera ce patient comme non-répondeur.

➤ **Outils de mesure**

Le critère d'efficacité sera mesuré par des outils standards qui permettent de comparer les résultats de cette étude à ceux des pays étrangers. En outre, comme aux Pays-Bas, ces outils standards évitent les biais qui pourraient découler de la création d'outils sur mesure (CCBH, 1999b). Les outils retenus décrits ci-dessous ont été utilisés dans au moins une des deux études allemande ou néerlandaise. Si, pour la même mesure, un outil différent a été choisi dans ces études, l'outil le plus répandu et/ou le plus simple d'utilisation a été préféré.

- *Consommation d'héroïne de rue et de cocaïne : EuropASI et analyses d'urines*

La consommation de substances psychoactives sera calculée sur base du nombre de jours de consommation dans les 30 jours précédant l'interview du patient.

La mesure de la consommation d'héroïne de rue et de cocaïne se fera via la partie "Usage de drogue/alcool" de l'EuropASI, European Addiction Severity Index (CCBH, 2002 ; EMCDDA, 2007, May 24 ; Naber et Haasen, 2006)<sup>58</sup>. La fiabilité et la validité des réponses des usagers de drogues aux questionnaires est en effet suffisante ; elle est même souvent plus sensible que les autres moyens d'enquête (Darke, 1998). Dans l'étude allemande, les données auto-reportées ont été corroborées par les analyses d'urine (Naber et Haasen, 2006).

Néanmoins, pour éviter les critiques sur la validité des réponses à l'EuropASI, des analyses d'urine seront réalisées. Leurs données seront comparées avec celles de l'EuropASI, en sachant que les données auto-reportées révèlent en général plus de cas de consommation que

<sup>57</sup> Nos deux grands modèles étrangers se sont basés sur la même méthode (Haasen et al., 2007 ; van den Brink et al., 2003). Celle-ci est également recommandée par l'ICH (ICH, 1998).

<sup>58</sup> Non seulement l'EuropASI est instrument standard utilisé dans de nombreuses études européennes mais il présente également l'avantage d'être utilisé par des institutions spécialisées dans le traitement des assuétudes ailleurs en Belgique et notamment dans la partie néerlandophone du pays (Raes, 2007) ce qui permettrait la comparaison des patients de l'étude liégeoise avec les patients d'autres institutions du pays.

les analyses urinaires. En effet, les substances rapportées par les consommateurs ne sont parfois pas détectées dans les urines (Darke, 1998).

La recherche d'héroïne de rue dans les urines se fera selon la méthode utilisée dans l'expérience de traitement assisté par héroïne au Royaume-Uni (Paterson et al., 2005 ; Strang, John, communication personnelle le 4 septembre 2008)<sup>59</sup>. Cette méthode est basée sur la recherche de traceurs spécifiques de l'héroïne de rue. Ces traceurs sont différents de ceux de la diacétylmorphine car les méthodes de production de ces deux substances sont différentes.

- *Santé physique : Maudsley Addiction Profile Health Symptoms Scale (MAP-HSS)*

La santé au niveau physique sera mesurée avec le Maudsley Addiction Profile Health Symptoms Scale tel qu'il a été utilisé dans l'étude des Pays-Bas (MAP-HSS ; CCBH, 2002 ; EMCDDA, 2004, July 14). Cet outil est également utilisé dans les critères d'inclusion de l'étude.

- *Santé mentale : SCL-90-R*

La santé mentale sera calculée au moyen du Global Severity Index du SCL-90-R (Naber et Haasen, 2006). Cet outil est aussi utilisé dans les critères d'inclusion.

- *Criminalité*

L'évolution de l'implication dans un mode de vie délinquant sera estimée par les questionnaires de délinquance auto-reportée et de victimisation ajoutés à l'EuropASI. La mesure de cette implication portera sur le nombre de faits commis ou subis pendant les 30 jours précédant l'évaluation.

Les questionnaires de délinquance auto-reportée et de victimisation utilisés ont été décrits et sélectionnés dans le cadre d'une précédente étude (Ansseau et al., 2005, p.113 et 115). Ces questions débordent le cadre de la délinquance au sens strict : l'implication dans un mode de vie délinquant sera également mesurée. Les questionnaires sont très précis. En effet, comme l'a montré l'étude de van der Zanden et al. (2007), les questionnaires pour la délinquance auto-reportée doivent être spécifiques et suffisamment précis pour évaluer le plus précisément possible le nombre d'actes délinquants commis par les sujets des deux groupes. Cette étude montre que les personnes rapportent plus d'actes délinquants en réponse à des questions précises que lorsque les réponses sont générales.

Les données de délinquance auto-reportée se sont révélées suffisamment fiables d'après l'évaluation du traitement assisté par diacétylmorphine aux Pays-Bas (CCBH, 2002).

➤ **Evaluateurs**

Pour assurer la validité et la fiabilité des mesures, celles-ci seront uniquement réalisées par des évaluateurs indépendants : les chercheurs, engagés par l'équipe de recherche, indépendants de l'équipe soignante.

---

<sup>59</sup> Cette méthode a également été recommandée par les experts étrangers (Comité scientifique du 17/06/2008).

## 1.2. Autres mesures de l'efficacité des traitements

En plus des mesures destinées à estimer l'efficacité primaire des traitements, d'autres mesures seront réalisées auprès des patients pour permettre d'affiner la comparaison entre les résultats des deux groupes.

### ➤ **Rétention dans le traitement**

La rétention dans le traitement sera calculée sur base du nombre de patients toujours en traitement après 12 mois. Ce critère est un bon indicateur indirect de l'efficacité d'un traitement (Ansseau et al., 2005).

Deux niveaux de cette mesure seront analysés :

- la rétention dans le *centre TADAM* (pour le groupe expérimental) et la rétention dans le *centre partenaire* en ce qui concerne le traitement par méthadone (pour le groupe contrôle),
- le nombre de séances de suivi psychosocial auxquelles le patient s'est rendu dans les *centres partenaires* (pour les deux groupes).

L'hypothèse étant que la rétention est meilleure dans le groupe expérimental, les patients restant plus souvent jusqu'au bout de leur traitement, que dans le groupe contrôle.

"La rétention sera évaluée par l'estimateur de Kaplan-Meier. Celui-ci permettra de construire les courbes de survie de chaque groupe. Ceux-ci seront comparés par le test du logrank. Le temps médian de survie dans l'étude sera présenté accompagné de son intervalle de confiance" (Ansseau et al., 2005). Cette mesure de la rétention permettra de comparer notre étude à celles des Pays-Bas (van den Brink et al., 2003) et de l'Allemagne (Haasen et al., 2007).

Un autre calcul de la rétention sera effectué à l'exemple de celui réalisé dans l'étude canadienne (The NAOMI Study Team, 2008, 17 Octobre). L'hypothèse étant que, après 12 mois, les patients du groupe expérimental seront plus nombreux que les patients du groupe contrôle, soit à être restés dans le traitement désigné par l'étude, soit à être engagés dans un autre traitement dirigé vers l'abstinence ou requérant l'abstinence, soit à être abstinents.

Des questions aux patients ont été ajoutées dans les questionnaires pour compléter les informations reçues sur le traitement psychosocial.

### ➤ **Autres mesures de la santé physique**

#### - *Examen médical*

Les patients recevront un examen médical approfondi au Temps 0 (avant la randomisation) ainsi qu'au 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois. Les réponses aux questions seront consignées sur un formulaire spécifique. L'examen médical comprendra "un état somatique général (pression artérielle, fréquence cardiaque, taille et poids, *body mass index*, dermatologie, nombre de traces de piqûres, présence de phlegmon et d'abcès, réflexes neurologiques, hygiène personnelle)" (Ansseau et al., 2005). Avant la randomisation, l'examen comprendra en plus une anamnèse générale.

- *Effets secondaires*

Les effets secondaires seront relevés par le médecin de l'équipe de recherche ainsi que par les médecins prescripteurs (lors des prescriptions de diacétylmorphine ou de méthadone).

- *Intradermo-réaction à la tuberculine et radiographie du thorax*

Selon les résultats de l'examen médical, une intradermo-réaction à la tuberculine et/ou une radiographie du thorax seront demandées au patient.

- *Analyse de sang*

Les patients devront également se soumettre à une prise de sang au Temps 0, au 6<sup>e</sup> mois et au 12<sup>e</sup> mois. Cette prise de sang est destinée aux analyses suivantes :

- Cytologie sanguine
- Tests hépatiques et rénaux :
  - Bilirubine
  - Gamma GT
  - GOT
  - GPT
  - Phosphatases alcalines
  - Taux de créatinine
- iii) Immunologie :
  - HBV (hépatite B),
  - HCV (hépatite C),
  - HIV.

Au Temps 0 avant la randomisation, pour les femmes, la prise de sang sera également destinée à faire un test de grossesse.

- *Analyse d'urine*

Des analyses d'urine seront réalisées au Temps 0, au 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois pour déterminer l'état de la fonction rénale (protéinurie, glucosurie).

D'autres analyses d'urine réalisées au Temps 0, au 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois permettront de détecter la présence d'héroïne de rue et de cocaïne. La consommation d'héroïne de rue est révélée par la présence de traceurs spécifiques tels que la papavérine ou la noscapine (Denooz et al., 2005 ; Paterson et al. 2005).

Les femmes du groupe expérimental devront en outre se soumettre mensuellement à un test de grossesse urinaire organisé par le *centre TADAM*.

- *EuropASI et EQ-5D*

La partie "Introduction" et "Etat de santé physique" de l'EuropASI et l'EQ-5D serviront à compléter les informations sur la santé physique des patients.

- *Evaluation de la tolérance*

Les effets indésirables et les effets indésirables graves seront répertoriés pour les patients des deux groupes par leur médecin prescripteur.



➤ **Autres mesures de santé mentale**

La partie "Etat psychologique" de l'EuropASI sera utilisé pour compléter les mesures du SCL-90-R au cours du traitement. Le Composite International Diagnostic Interview (CIDI) de l'O.M.S. pourra être utilisé de manière ponctuelle pour générer un diagnostic psychiatrique compatible avec le DSM-IV (APA, 1994). Cet instrument a également été utilisé dans les deux pays de référence pour générer un diagnostic ponctuel, bien qu'en Allemagne, il n'ait été utilisé que sur la moitié des patients (Naber et Haasen, 2006). Ces 3 instruments présentent l'avantage de pouvoir être utilisé par des chercheurs non-psychiatres (CCBH, 1999b).

➤ **Consommation de substances psychoactives autres que l'héroïne de rue et la cocaïne**

L'évaluation de la consommation de substances psychoactives sera réalisée par l'EuropASI.

➤ **Emploi et ressources**

Le patient sera questionné sur sa situation professionnelle et sur ses revenus via la partie "Emploi et ressources" de l'EuropASI.

➤ **Relations familiales et sociales**

La situation sociale du patient sera évaluée par la partie "Relations familiales et sociales" de l'EuropASI.

➤ **Criminalité : EuropASI et suppléments**

Le nombre de faits délinquants, qui pourraient être commis par les patients, sera estimé par la partie "Situation judiciaire" de l'EuropASI lequel sera complété par des questions plus précises au niveau criminologique (questionnaires de délinquance auto-reportée et de victimisation ; Anseau et al., 2005) ainsi que par les recherches dans les dossiers policiers et/ou judiciaires des patients. Le questionnaire complet pour mesurer la délinquance et l'implication dans un mode de vie délinquant sera administré au Temps 0 ainsi qu'au 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois. Un questionnaire allégé sera utilisé au 3<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> mois avec uniquement les questions destinées à mesurer le critère d'efficacité "délinquance".

L'enquête qui sera réalisée aux niveaux judiciaire et policier concerne les faits délinquants qu'un patient pourrait commettre pendant les 12 mois de son inclusion dans le traitement. Cette enquête qui concerne tous les patients de l'expérience a pour objectif de comparer le taux de criminalité des patients du groupe expérimental avec celui du groupe contrôle.

Cette enquête est inspirée des expériences étrangères qui ont montré que le traitement assisté par diacétylmorphine contribuait plus que le traitement par méthadone à diminuer les actes délinquants des patients en traitement (Löbmann et Verthein, 2008).

➤ **Satisfaction du traitement**

Le questionnaire CSQ-8 (Client Satisfaction Questionnaire), comprenant 8 questions, sera administré aux patients comme il l'a été aux Pays-Bas. Le questionnaire utilisé dans l'expérimentation HAT des Pays-Bas a été transmis par e-mail par Peter Blanken, un chercheur de l'équipe du CCBH des Pays-Bas, le 6 septembre 2007. Il a été ensuite traduit en français par l'équipe de recherche.

### **1.3. Listes des variables et des analyses statistiques**

La liste des questions posées aux patients ainsi que les analyses statistiques sont reprises dans un document "Liste des variables et analyses statistiques". Cette liste de questions reprend les instruments de mesure repris ci-dessus ainsi que les variables ajoutées pour l'analyse économique.

## **2. Description des mesures auprès des patients et calendrier**

Ci-dessous se trouve une liste résumée des mesures réalisées auprès des patients.

### **2.1. Liste des mesures auprès des patients par ordre chronologique**

Les patients recevront trois évaluations complètes au Temps 0 ainsi qu'au 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois de traitement. Deux évaluations plus légères auront lieu au 3<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> mois.

#### **➤ Temps 0**

Lorsqu'un patient est accepté par un centre partenaire pour un traitement par méthadone et pour son suivi psychosocial, il se présente à l'équipe de recherche avec le document mentionnant qu'il est inscrit dans un centre partenaire.

L'équipe de recherche vérifie les conditions d'inclusion et fait passer les questionnaires de la première évaluation.

Ce premier entretien réalisé par un chercheur de l'équipe de recherche comprendra :

- des questions sur les derniers traitements par méthadone reçus (avec l'accord du patient, ces données seront vérifiées par l'équipe de recherche),
- des questions sur le lieu d'habitation (pour vérifier les critères d'inclusion sur la résidence légale et l'historique de la résidence dans l'arrondissement judiciaire),
- le MAP-HSS,
- l'EQ-5D,
- l'EuropASI,
- le SCL-90-R,
- éventuellement le CSQ-8 pour ceux qui sont actuellement en traitement,
- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation économique,
- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation criminologique,
- une première information au patient et la remise au patient du document d'information pour le consentement éclairé,
- l'analyse d'urine,
- la prise de sang.

L'équipe de recherche fixera ensuite un rendez-vous au patient pour le deuxième entretien. Avant ce deuxième entretien, l'équipe vérifiera, si nécessaire, certaines des données obtenues

(derniers traitements par méthadone reçus, critère "Résidence légale" et résultats des analyses d'urine). Le deuxième rendez-vous comprendra :

- l'examen médical,
- une dernière vérification des conditions d'inclusion,
- la procédure de consentement éclairé (avec la signature des documents),
- le CIDI,
- la randomisation
- et la remise au patient d'un document avec son numéro d'identification et le groupe dont il fait partie.

Selon les résultats de l'examen médical, une intradermo-réaction à la tuberculine et/ou une radiographie du thorax pourront être demandées au patient.

➤ **Mesure mensuelle**

Chaque mois, un médecin du *centre partenaire* pour le groupe contrôle ou un médecin du *centre TADAM* procédera sur base d'un formulaire standardisé à une évaluation des effets secondaires.

➤ **Evaluation à 3 mois**

Un chercheur de l'*équipe de recherche* mesurera l'évolution du patient après 3 mois au moyen de :

- la partie Drogue/Alcool de l'EuropASI,
- le MAP-HSS,
- l'EQ-5D,
- le SCL-90-R
- les questions destinées à mesurer le critère d'efficacité "délinquance",
- et de l'analyse d'urine pour la consommation de cocaïne et d'héroïne de rue.

➤ **Evaluation complète à 6 mois**

Au 6e mois de traitement, le patient devra rencontrer l'*équipe de recherche* pour une évaluation intermédiaire comprenant :

- le MAP-HSS,
- l'EQ-5D,
- l'EuropASI,
- le SCL-90-R,
- le CSQ-8,
- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation économique,

- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation criminologique.
- le questionnaire de satisfaction du traitement
- l'analyse d'urine,
- l'analyse de sang,
- l'examen médical,
- une intradermo-réaction à la tuberculine et/ou une radiographie du thorax selon les résultats de l'examen médical.

➤ **Evaluation à 9 mois**

L'évaluation au 9<sup>e</sup> mois de traitement est la même que celle réalisée au 3<sup>e</sup> mois.

➤ **Evaluation finale**

Cette évaluation complète comprendra :

- le MAH-HSS,
- l'EQ-5D,
- l'EuropASI,
- le SCL-90-R,
- le CSQ-8,
- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation économique,
- les questions supplémentaires nécessaires pour l'évaluation criminologique,
- le questionnaire de satisfaction du traitement,
- l'analyse d'urine,
- l'analyse de sang,
- un examen médical
- et une intradermo-réaction à la tuberculine et/ou une radiographie du thorax selon les résultats de l'examen médical.

## **2.2. Calendrier des mesures auprès des patients**

Le calendrier suivant (d'après Ansseau et al., 2005) reprend les mesures qui seront réalisées auprès de chaque patient pendant ses 12 mois de traitement à partir de son inclusion.

Pour être valables, toutes les mesures de base au *Temps 0* devront avoir lieu avant la randomisation du sujet.

	Temps 0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	Enquêteur
Revue des critères d'inclusion	✓					Équipe recherche
Information et consentement	✓					Équipe recherche
Anamnèse générale	✓					Equipe de recherche
Examen médical (et effets secondaires)	✓		✓		✓	Equipe de recherche
Intradermo-réaction tuberculine et/ou radio thorax (facultatif)	✓		✓		✓	Equipe de recherche
Tests sanguins	✓		✓		✓	Centre délivrance / Equipe de recherche
Tests urinaires	✓	✓	✓	✓	✓	Centre délivrance / Equipe de recherche
Test de grossesse	✓	Mensuel (groupe expérimental)				Centre délivrance
Effets indésirables			Mensuel			Médecin prescripteur
CIDI	✓					Équipe recherche
MAP-HSS	✓	✓	✓	✓	✓	Équipe recherche
EQ-5D	✓	✓	✓	✓	✓	Équipe recherche
SCL-90-R	✓	✓	✓	✓	✓	Équipe recherche
EuropASI :						Équipe recherche
- Introduction	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Etat de santé physique	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Emploi et ressources	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Usage alcool et drogues	✓	✓	✓	✓	✓	Équipe recherche
- Situation judiciaire	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Relations familiales & sociales	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Etat psychologique	✓		✓		✓	Équipe recherche
- Complément sur criminalité	✓	✓	✓	✓	✓	Équipe recherche
- Complément pour évaluation économique	✓		✓		✓	Équipe recherche
Satisfaction du patient (CSQ-8)	✓		✓		✓	Équipe recherche

### 2.3. Evaluation supplémentaire pour le groupe expérimental

Dans la mesure de la disponibilité de l'équipe de recherche à la fin de l'étude, les patients du groupe expérimental qui sont restés en traitement pendant les 12 mois prévus et qui sont répondeurs seront évalués 2 mois après la fin de leur traitement. L'évaluation sera du même type que celle qui a lieu au 3<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> mois. Cette évaluation a pour objectif de déterminer dans quelle mesure ces patients sont toujours répondeurs après 2 mois d'interruption du traitement expérimental. Le critère d'efficacité est le même que dans l'étude principale.

## 3. Comparabilité des traitements

Pour que les résultats des analyses soient valides, les traitements du groupe expérimental et du groupe de contrôle doivent être réalisés dans des conditions semblables de manière à ce que le résultat des analyses reflète bien les différences étudiées.

Les traitements comparés seront d'une part, un traitement assisté par héroïne donné dans un seul centre situé à Liège facilement accessible aux transports en commun ; d'autre part, les traitements existants par méthadone donnés dans les centres partenaires.

Les conditions semblables sont :

- le recrutement et l'évaluation qui sont assurées dans les mêmes conditions pour tous les patients de l'expérience,
- l'offre de services de suivi psychosocial qui est la même pour tous les patients de l'expérience<sup>60</sup>.

Pour garantir la comparaison des deux groupes malgré les différents centres partenaires, une stratification par centre lors de la randomisation répartira de manière égale tous les patients d'un centre dans les deux groupes, afin d'éviter que le hasard ne répartisse les patients d'un centre dans un seul groupe.

### **3.1. Nouveau traitement par héroïne versus traitements existants par méthadone**

Il ressort des points précédents que les traitements étudiés diffèrent entre eux par de nombreux aspects. Ainsi, par exemple, les patients du groupe expérimental devront se déplacer plus souvent pour le traitement par diacétylmorphine (en moyenne entre 2 et 3 fois par jour), alors que les patients par méthadone ne sont pas obligés de se rendre à leur centre de traitement tous les jours, ni même toutes les semaines. Ces éléments peuvent être pris comme des avantages ou des désavantages : s'il y a un avantage pour le patient à ne pas devoir se déplacer aussi souvent pour le traitement par méthadone, par contre, il y a un avantage pour certains patients à être en contact plusieurs fois par jour avec un personnel médical dans un environnement contrôlé et, en outre, le temps consacré à ces déplacements peut diminuer le temps disponible pour consommer de l'héroïne de rue.

Mais nous ne comparons pas l'efficacité en soi de deux molécules (diacétylmorphine versus méthadone) mais deux offres de traitement : d'une part, une offre de traitement par méthadone suffisamment importante à Liège pour permettre à un patient de choisir un traitement qui lui convient et qui lui est facilement accessible et, d'autre part, l'offre d'un traitement par diacétylmorphine situé sur un seul site avec l'obligation de se déplacer plusieurs fois par jour pour son traitement.

Dès lors, si jamais l'efficacité du traitement par diacétylmorphine se révélait supérieure à celle des traitements existants par méthadone, la seule conclusion qui pourra en être tirée est que le traitement le plus efficace est le traitement expérimental tel qu'il a été appliqué dans notre projet, c'est-à-dire un traitement assisté par diacétylmorphine, assuré sur un site accessible aux transports en commun, au centre ou proche du centre ville, avec un contrôle strict réalisé par une équipe médicale, accompagné d'une offre de suivi psychosocial assurée grâce au partenariat avec des centres de traitement par méthadone extérieurs. Si cette efficacité était démontrée, elle ne le sera que pour un groupe cible particulier : des personnes sévèrement dépendantes de l'héroïne qui continuent à consommer régulièrement de l'héroïne malgré un ou plusieurs traitements par méthadone.

---

<sup>60</sup> D'après certains auteurs comme Anders Bergmark, il n'y aurait pas d'effet spécifique d'un type de suivi psychosocial en particulier : les facteurs non-spécifiques, comme la qualité du thérapeute, auraient plus d'impact sur le résultat d'un traitement que le type de suivi (Bergmark, 2008).

### **3.2. Suivi psychosocial**

En ce qui concerne le suivi psychosocial, nous entendons par ces termes tout traitement autre que médicamenteux destiné à améliorer les conditions de vie d'une personne. D'après les études HAT déjà réalisées pour le même groupe cible, les patients de ce type d'étude présentent souvent des problèmes divers : absence de logement fixe, manque de revenus, dettes, problèmes psychiatriques, problèmes judiciaires, etc. (Haasen et al., 2007 ; March et al., 2006 ; Perneger et al., 1998 ; van den Brink et al, 2003). D'après les entretiens réalisés avec les centres de traitement par méthadone dans la région liégeoise lors de la préparation de ce projet, l'offre de suivi psychosocial est d'ailleurs principalement orientée vers ce type de problèmes.

Néanmoins, tous les patients n'ont pas les mêmes problèmes et le seul point commun avéré des patients inclus dans les études HAT est leur dépendance et leur consommation régulière d'héroïne. Comme, en outre, les centres partenaires n'appliquent pas tous le même suivi psychosocial et que le budget de l'étude ne permet pas de leur imposer un type de traitement plutôt qu'un autre, il a été décidé de donner à tous les patients une même offre de services psychosociaux. Le détail de cette offre est reprise dans la convention conclue avec les centres partenaires : les services offerts concernent notamment les problèmes les plus urgents à résoudre pour améliorer la qualité de vie des patients au niveau psychosocial (remises en ordre de papier, recherche de logement, de revenu, règlement des dettes, etc.). Les centres partenaires doivent avoir en outre un personnel minimum capable d'assurer les services repris dans l'offre de suivi psychosocial.

### **3.3. Effet de centre**

La randomisation stratifiée par centre partenaire permettra de répartir les patients, envoyés par un centre partenaire, de façon égale entre les branches de l'étude. Cette procédure permettra d'étudier les éventuels effets de centre. Un effet de centre sera indiqué par des patients appartenant à un même centre qui évoluent en moyenne différemment que ceux des autres centres, selon les critères d'efficacité, et dans les deux groupes. L'hypothèse est qu'il y aura un effet de centre mais que celui-ci sera lié aux caractéristiques des patients lors de l'inclusion. Les résultats sur un éventuel effet de centre seront mentionnés mais sans que le ou les centres concernés ne puissent être identifiés. L'effet de centre ne sera analysé que pour les centres ayant fourni au moins 6 patients.

## **4. Statistiques descriptives**

### **4.1. Recrutement des patients**

"Le nombre total de sujets randomisés, la période de recrutement et la période de suivi seront décrits. Le nombre de sujets inéligibles et les raisons de cette inéligibilité seront également présentés" (Ansseau et al., 2005).

## 4.2. Caractéristiques des patients avant le traitement

Les caractéristiques de l'échantillon au Temps 0 seront décrites dans les résultats. Les données suivantes seront fournies :

Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine	
<b>Général</b>	Sexe	Homme	O/N	%	DESC
	Age		Age	Moyenne (S.D.)	ASI
	Nationalité	Belge	O/N	%	ASI
		UE	O/N	%	
		Non UE	O/N	%	
	Etudes	Pas de diplôme secondaire	O/N	%	ASI
		Diplôme secondaire uniquement	O/N	%	
		Etudes supérieures	O/N	%	
	Situation de vie habituelle sur les 3 dernières années	Seul	O/N	%	ASI
		Avec partenaire et/ou enfant(s)	O/N	%	
Autre		O/N	%		
Qualité de vie		Indice	Moyenne (S.D.)	EQ-5D	

Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine	
<b>Santé physique</b>	MAP-HSS		Score	Moyenne (S.D.)	MAP-HSS
	Body Mass Index		Indice	Moyenne (S.D.)	Examen médical
	Abcès (peau)		O/N	%	Examen médical
	Impression clinique globale		Indice	Moyenne (S.D.)	Examen médical
	HIV		O/N	%	Prise de sang
	HCV		O/N	%	Prise de sang
	Nombre d'hospitalisation sur la vie	0	O/N	%	
		1-5	O/N	%	ASI
		>5	O/N	%	
	Reçoit un médicament de façon habituelle (santé physique)		O/N	%	ASI
	Besoin additionnel de traitement		O/N	%	ASI

Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine	
<b>Etat psychologique</b>	SCL-90-R		Score	Moyenne (S.D.)	SCL-90-R
	Nombre hospitalisation pour un problème psychologique	0	O/N	%	ASI
		1-5	O/N	%	
		>5	O/N	%	
	Tentative de suicide		O/N	%	ASI
	DSM-IV diagnostic (toute vie):	Trouble humeur	O/N	%	CIDI
		Trouble anxieux	O/N	%	
		Trouble psychotique	O/N	%	
		Au moins un de ces troubles	O/N	%	
	Besoin additionnel de traitement		O/N	%	ASI



Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine
<b>Fonctionnement social</b>				
	<i>Statut professionnel derniers 3 ans :</i>			
	Emploi (temps plein ou partiel)	O/N	%	ASI
	Pas d'emploi	O/N	%	
	Autre (prison)	O/N		
	<i>Source principale de revenu derniers 30 jours</i>			ASI
	Emploi	O/N	%	
	Assistance (chômage, invalidité, etc.)	O/N	%	
	Activités illégales	O/N	%	
	Autre			
	<i>Dettes ?</i>	O/N	%	ASI
	<i>Montant de l'endettement (pas prêts hypothécaires)</i>	Euros	Médiane	ASI
	<i>Type de logement 30 derniers jours</i>			
	Maison	O/N	%	
	Extérieur, public place, abri nuit, squat	O/N	%	

Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine
<b>Situation judiciaire</b>				
	<i>Déjà poursuivi pénalement</i>			
	Tout motif	O/N	%	ASI
	Détention ou revente drogues	ON	%	
	Crime contre les biens	ON	%	
	<i>Nombre de poursuites pénales pour un délit contre les biens</i>			ASI
	0	O/N	%	
	1-10	O/N	%	
	11-50	O/N	%	
	>50	O/N	%	
	<i>Déjà condamné pénalement</i>			ASI
	Tout motif	O/N	%	
	Détention ou revente drogues	ON	%	
	Crime contre les biens	ON	%	
	<i>Déjà emprisonné ?</i>			ASI
	Tout motif	O/N	%	
	Détention ou revente drogues	ON	%	
	Crime contre les biens	ON	%	
	<i>Nombre d'années de prison</i>			ASI
	0	O/N	%	
	0-1	O/N	%	
	2-5	O/N	%	
	>5	O/N	%	
	<i>Jours où activités illégales 30 derniers jours</i>			ASI
	0	O/N	%	
	1-5	O/N	%	
	6-30	O/N	%	

Domaine	Variable	Type donnée	Dans résultats	Origine
<b>Consommation de substances psychoactives</b>				
	<i>Age début consommation régulière héroïne</i>	Age	Moyenne (S.D.)	ASI
	<i>Années d'usage régulier</i>			
	Héroïne	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	ASI
	Méthadone	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	Cocaïne	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	Amphétamines	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	Benzodiazépines	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	Alcool (+ 6 verres/jours)	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	Polydrug use	O/N + Nb années	% / Moyenne (S.D.)	
	<i>Jours d'usage dernier mois</i>			
	Héroïne	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	ASI
	Méthadone	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	Cocaïne	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	Amphétamines	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	Benzodiazépines	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	Alcool (+ 6 verres/jours)	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	Polydrug use	O/N + Nb jours	% / Moyenne (S.D.)	
	<i>Overdose sur toute vie</i>			
	0	O/N	%	ASI
	1-5	O/N	%	
	>5	O/N	%	
	<i>Drogues en IV</i>			
	Toute vie	O/N	%	ASI
	6 dernier mois	O/N	%	
	<i>Partage seringue</i>			
	6 dernier mois	O/N	%	ASI
	<i>Nombre de traitements précédents pour addiction</i>			ASI
	Sevrage avec substitution	O/N + Nb fois si O	% / Médiane	
	Sevrage (autre)	Id.	% / Médiane	
	Traitement substitution ambulatoire	Id.	% / Médiane	
	Traitement ambulatoire (autre)	Id.	% / Médiane	
	Traitement résidentiel	Id.	% / Médiane	
	Autre traitement	Id.	% / Médiane	
	Traitement pour alcool	Id.	% / Médiane	
	<i>Argent dépensé le mois passé pour</i>			
	Drogues	€	Moyenne (S.D.)	ASI
	Alcool	€	Moyenne (S.D.)	
	<i>Besoin additionnel de traitement</i>	O/N	%	ASI

### 4.3. Effets de centre

Les résultats des statistiques descriptives seront comparés pour les différents *centres partenaires*. Cette comparaison se fera en conservant l'anonymat des centres, à moins que tous les *centres partenaires* ne souhaitent que leur nom apparaisse. Il est prévisible que les caractéristiques des patients soient différentes selon les centres.

## 5. Méthode pour les entretiens

Les entretiens d'évaluation seront réalisés par l'*équipe de recherche*, par des chercheurs formés aux instruments à utiliser. Les entretiens se feront en face-à-face dans un local fermé pour garantir la confidentialité de l'interview. Le chercheur s'engagera toujours devant le patient à respecter son anonymat et à ne communiquer aucune donnée personnelle relative au patient aux personnels du *centre TADAM* ou des *centres partenaires*. Toutes les données resteront strictement confidentielles. Si jamais un chercheur était mis au courant d'un fait qui pourrait nuire au patient ou à d'autres, il devrait d'abord en informer les responsables de l'*équipe de recherche* ou, en cas d'urgence, le *coordinateur du volet Traitement* ou du *centre partenaire*.

L'équipe de recherche cherchera à retrouver tous les sujets inscrits dans l'étude pour toutes les évaluations prévues. "Si un sujet devait ne pas poursuivre l'expérience, mais qu'un contact peut être maintenu pour opérer le suivi, il sera proposé que les examens se fassent dans un autre endroit (comme au domicile ou à la résidence du sujet)" (Ansseau et al., 2005).

➤ **Lieu des entretiens pour le groupe expérimental**

Les entretiens seront réalisés dans les locaux du *centre TADAM* pour le groupe expérimental lorsque les patients sont disponibles, au moins 10 minutes après leur administration de diacétylmorphine (ou plus tôt avec l'accord de l'équipe médicale).

➤ **Rémunération des patients du groupe contrôle**

"Afin d'éviter une perte massive des sujets de contrôle due à une éventuelle démotivation par rapport au fait de ne pas recevoir de la diacétylmorphine, il a été décidé de leur offrir une compensation financière" (Ansseau et al., 2005) équivalent à maximum 20 € par mois. Ce montant devra compenser également les déplacements supplémentaires de ces patients. En effet, pour chaque évaluation, les patients du groupe de contrôle devront se rendre au lieu choisi par l'équipe de recherche pour chaque évaluation, pour répondre aux différents questionnaires, se prêter à l'examen médical et pour réaliser les analyses de sang et d'urine. L'argent sera donné au patient à l'occasion des entretiens. Le patient signera un reçu pour chaque montant perçu. Pour éviter que les patients restent en traitement par méthadone afin de continuer à percevoir ces montants, les patients du groupe contrôle seront prévenus que, même s'ils quittent le traitement par méthadone, ils continueront à recevoir ces compensations financières tant qu'ils se prêtent aux entretiens d'évaluation<sup>61</sup>.

## 6. Arrêts prématurés

L'équipe de recherche essaiera de suivre tous les sujets de l'étude jusqu'au 12<sup>e</sup> mois, qu'ils soient ou non toujours en traitement, dans le respect du secret médical et de la vie privée du patient. S'il est impossible de joindre un patient, les raisons en seront documentées (Ansseau et al., 2005).

## 7. Traitement des données de l'évaluation

### 7.1. Données récoltées auprès des patients

Les données sur les patients seront récoltées via plusieurs sources :

- Les questionnaires et examens réalisés auprès des patients des deux groupes par l'équipe de recherche constitueront une partie importante des données de l'évaluation.
- Le *centre TADAM* et les *centres partenaires* enverront à l'équipe de recherche les données des prescriptions de diacétylmorphine et/ou de méthadone.

---

<sup>61</sup> Dans l'expérience des Pays-Bas, les patients du groupe contrôle recevaient également un défraiement pour les testings. La rémunération était de 23 € en 2000 par patient pour chaque séance de testing bimensuel (CCBH, 2002).

- Les *centres partenaires* enverront également à l'équipe de recherche des données sur le type de suivi psychosocial des sujets de l'étude ainsi que sur le nombre et la durée des séances.
- Les chercheurs récolteront également des données criminologiques dans les dossiers judiciaires et policiers des patients.

## **7.2. Protection de la vie privée**

L'anonymat du patient sera respecté, c'est-à-dire que, dans les documents publiés, aucune donnée ou combinaison de données ne permettra de retrouver l'identité d'un patient.

Les informations liées à un patient seront reprises sous un code d'identification unique par patient. Seul ce code d'identification sera utilisé par l'*équipe de recherche*. Il ne sera jamais utilisé dans les documents publiés.

Les données récoltées auprès des patients par l'*équipe de recherche* ne pourront pas être communiquées, ni à l'équipe du *centre TADAM*, ni aux intervenants des *centres partenaires*, ni à aucun autre tiers. L'anonymat des patients sera garanti à tous les niveaux de la procédure. Cette règle concerne également les données qui sont relatives aux patients mais qui ne sont pas liées au traitement (données récoltées dans le quartier autour du *centre TADAM*, données policières et judiciaires).

Le respect de l'anonymat est destiné avant tout à protéger la vie privée des patients. Mais cet anonymat sert également des raisons méthodologiques. En effet, si les équipes du *centre TADAM* et des *centres partenaires* étaient au courant des résultats des tests d'un patient, cela risquerait d'influencer leur attitude vis-à-vis de ce patient, ce qui constituerait dès lors un biais dans l'étude.

Cette règle est d'autant plus importante que l'*équipe de recherche* viendra questionner les patients dans le *centre TADAM*. Les deux équipes seront mises au courant de la nécessité de respecter cette règle.

## **7.3. Autres données récoltées**

L'évaluation se basera également sur d'autres données qui ne sont pas directement liées aux patients ou au traitement :

- les données récoltées dans l'environnement physique du centre,
- les données récoltées auprès des riverains du centre,
- les observations faites directement par les chercheurs dans le *centre TADAM* ou dans les *centres partenaires* (éloignement du centre ville, difficultés d'accès, rapports entre l'équipe et les patients, etc.),
- les données récoltées lors des entretiens avec les institutions d'aide et de soins de l'arrondissement judiciaire de Liège,
- les données concernant les coûts et bénéfices des traitements étudiés.

Dans la récolte des autres données, l'équipe de recherche veillera également à ne pas diffuser d'informations qui permettent de reconnaître l'identité d'un patient.

#### **7.4. Recueil, enregistrement et archivage des données<sup>62</sup>**

Les données des différents sujets seront consignées dans un dossier individuel par patient. Ce dossier comprendra les résultats aux différents tests, le formulaire de consentement, les prescriptions et toute autre donnée concernant le sujet. Ces dossiers d'observation individuels seront conservés à l'Université de Liège.

Un dossier spécifique pour chaque patient du groupe expérimental sera créé au *centre TADAM* tandis qu'un autre dossier par patient sera propre au groupe contrôle dans les *centres partenaires*. Un dossier séparé sera également créé dans les *centres partenaires* pour le suivi psychosocial des patients. Ces dossiers seront relevés régulièrement par l'*équipe de recherche*.

La qualité de ces dossiers sera assurée par le responsable de chaque centre. Il sera chargé de certifier l'exactitude et l'intégrité des données qui y seront inscrites. Si une donnée devait être corrigée, elle sera barrée, mais restera lisible. Le correcteur y joindra la date et un paraphe. Une technique comparable sera utilisée pour les dossiers informatisés.

Les données provenant des dossiers d'observation seront regroupées et transcrites dans un programme informatique *ad hoc* s'ils ne sont pas informatisés dès le départ. Celui-ci sera crypté et garantira l'anonymat des sujets. L'accès à ces dossiers sera autorisé à l'investigateur et aux encodeurs.

La délivrance de diacétylmorphine se fera au travers d'une base de données informatisée qui enregistrera toutes les prescriptions et les délivrances. Le pharmacien tiendra un registre comme la loi l'y oblige.

Les documents de l'ensemble de l'étude seront archivés par l'*équipe de recherche* pendant au moins 15 ans à compter de la date du dernier entretien avec un patient. Un contrôle par les autorités de santé sera possible après demande écrite de leur part. Le respect du secret médical et de l'anonymat sera assuré durant ce contrôle (Ansseau et al., 2005).

## **8. Evaluations secondaires**

### **8.1. Analyse économique**

L'objectif de l'analyse économique consiste à évaluer les coûts relatifs des traitements par diacétylmorphine et par méthadone, tel qu'ils seront pratiqués, sans les coûts de la recherche, ni les coûts ponctuels liés au lancement du projet. Il s'agit d'une analyse au niveau sociétal qui prend en compte les différents coûts et bénéfices pour le patient et la société dans son ensemble (en calculant notamment les bénéfices liés à une éventuelle diminution de la

---

<sup>62</sup> D'après Ansseau et al., 2005.

criminalité)<sup>63</sup>. Elle aura également comme objectif secondaire de proposer des améliorations destinées à diminuer les coûts du traitement par héroïne.

Pour permettre une comparaison de cette analyse avec celles réalisées aux Pays-Bas et en Allemagne dans le cadre du traitement assisté par héroïne (Dijkgraaf et al., 2007 ; Schulenburg, 2006), nous utiliserons les mêmes outils de base : l'EuropASI et l'European Quality of Life 50 (EQ-5D ou EuroQOL) de l'EuroQOL group<sup>64</sup>. Pour compléter ces outils, des questions seront rajoutées à l'EuropASI. Cette analyse se base donc en partie sur les résultats de l'étude contrôlée randomisée. Le détail de cette analyse est repris en annexe.

## 8.2. Analyses secondaires sur le centre de traitement expérimental

Les analyses suivantes portent sur le *centre TADAM* et, plus spécifiquement, sur l'acceptation de celui-ci par différents acteurs : les patients du groupe expérimental, l'équipe médicale du *centre TADAM*, les riverains de celui-ci et les intervenants d'autres institutions en contact avec les patients. Ces analyses exploratoires ont pour objectif d'amener un complément d'information sur le *centre TADAM* : elles ont donc un objectif distinct de l'étude contrôlée randomisée. Il ne s'agit plus de comparer deux traitements ou d'analyser l'efficacité d'un traitement mais d'explorer des aspects du traitement qui n'apparaîtront pas dans les résultats de l'étude contrôlée randomisée. Ces informations permettront de faire des recommandations sur les modalités du traitement lui-même, sur le fonctionnement du *centre TADAM* et sur les relations entre le centre et son environnement.

Ces analyses sont basées sur des constatations faites lors des visites aux centres de traitement par héroïne à l'étranger. En effet, ces différentes visites ont relevé différents points d'achoppement liés à l'existence et au fonctionnement des centres de traitement par héroïne :

- La création de ces centres soulève parfois des protestations vives de la part des riverains, protestations qui s'apaisent après l'ouverture du centre. Ces protestations sont-elles justifiées et, si oui, comment y répondre pour ne pas que le centre soit une charge trop lourde pour son environnement ?
- Comment les patients vivent-ils ce nouveau traitement ? Les patients ont-ils des conseils à donner pour améliorer ce traitement et favoriser leur compliance ? Pourquoi certains patients du groupe expérimental continuent-ils à consommer de l'héroïne de rue ?
- A l'étranger, le traitement expérimental est parfois source de conflits entre les patients et les infirmiers. Sera-ce le cas dans le centre de Liège et, si oui, comment est-il possible d'y remédier ?
- A l'étranger, il arrive que les centres existants chargés du traitement par méthadone n'acceptent pas le nouveau centre qui est vu comme un concurrent. Ce rejet a pour effet

<sup>63</sup> Les différentes analyses économiques possibles dans ce contexte sont décrites dans une précédente étude sur la délivrance d'héroïne sous contrôle médical (Anseau et al., 2005).

<sup>64</sup> L'EQ-5D est un outil d'évaluation économique standard. Il permettra de mesurer l'évolution de la qualité de vie du patient pendant le traitement. L'intérêt de ce type d'instrument est sa standardisation qui en fait un outil intéressant de comparaison avec d'autres études. Cet instrument, qui n'est pas spécifique aux assuétudes, présente en outre l'avantage de donner comme résultat un indice qui facilite encore la comparaison avec d'autres études (Dijkgraaf, 2006 ; Schulenburg, 2006).

que peu de nouveaux patients sont envoyés aux centres de traitement par héroïne. Le centre de Genève n'avait par exemple que 44 patients. Dans l'intérêt des patients à qui ce traitement pourrait profiter, comment favoriser un travail de réseau harmonieux entre les différents acteurs du circuit de soins en assuétudes ?

Ces études sont décrites brièvement ci-dessous. Elles sont reprises plus en détails dans des documents séparés.

➤ **Implémentation du centre TADAM dans son environnement urbain**

L'intégration du traitement dans son environnement urbain consistera à étudier l'impact du centre TADAM et de ses patients sur l'environnement du centre, notamment sur les riverains. Les plaintes ou les remarques des riverains concernant les éventuelles nuisances dues au centre TADAM et aux patients du centre seront répertoriées avant et pendant l'ouverture du centre. Les plaintes seront enregistrées selon une procédure définie par l'équipe de recherche en concertation avec la Fondation chargée de recueillir ces plaintes.

➤ **Insertion du nouveau traitement dans le réseau local d'aide et de soins en assuétude**

Il s'agit d'étudier l'attitude des intervenants du réseau local d'aide et de soins en assuétudes par rapport au nouveau traitement. L'objectif principal est de savoir dans quels cas ces intervenants renverraient un de leurs patients vers le nouveau traitement. Le degré de participation des centres partenaires pourra déjà être une indication de l'acceptation de ce nouveau traitement par le réseau local en assuétude. Le terme "réseau" ne renvoie pas à une structure formelle mais seulement aux institutions qui travaillent avec le public cible du projet TADAM.

➤ **Perception du traitement par les patients et l'équipe du centre TADAM**

Sur base de questions ouvertes posées à un échantillon de patients du groupe expérimental, une enquête exploratoire déterminera ce qui dans le traitement expérimental, et en général dans le centre TADAM, est vécu comme positif ou négatif par les patients et par l'équipe soignante du centre. Cette enquête visera à découvrir des facteurs pouvant éventuellement influencer la satisfaction des patients et leur compliance au traitement ainsi que ceux qui pourraient influencer le déroulement du traitement.

Pour réaliser les entretiens, une grille de questions sera construite autour de la satisfaction du patient par rapport aux conditions du traitement expérimental en général. Une autre grille de questions sera destinée au personnel soignant du centre TADAM. Les interviews seront enregistrées avec l'autorisation du sujet pour être transcrites par la suite.

Cette étude n'aura pas de répercussion sur la situation du patient. Comme elle n'a pas pour objet d'évaluer l'efficacité du traitement, les patients choisis pour ces interviews sont libres de refuser. Leur consentement leur sera demandé avant l'interview et ils seront prévenus explicitement que leur refus n'entraînera aucune conséquence pour leur traitement, qu'ils ne sont pas obligés de répondre aux questions et qu'ils peuvent interrompre l'interview à tout moment. L'anonymat des patients sera respecté et aucune information permettant de les identifier ne sera communiquée par l'équipe de recherche.

Pour compléter ces interviews, une observation du déroulement des activités et des interactions dans le centre sera réalisée pendant les heures de consultation. L'équipe de

recherche demandera au patient leur consentement avant de les observer pendant l'administration. Les patients seront également prévenus qu'ils peuvent refuser et que leur refus n'entraînera aucune conséquence pour leur traitement.



## **ABRÉVIATIONS**

CCBH	Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (aux Pays-Bas)
EMCDDA	European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction (= OEDT)
HAT	Heroin-Assisted Treatment (Traitement assisté par diacétylmorphine)
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (= EMCDDA)
OFSP	Office Fédéral suisse de la Santé Publique
SPF	Service Public Fédéral en Belgique

## BIBLIOGRAPHIE

- Action on Addiction. (2009). *Untreatable or just hard to treat?* Retrieved January 7, 2010, from [http://www.actiononaddiction.org.uk/news\\_and\\_campaigns/news/160\\_untreatable-or-just-hard-to-treat](http://www.actiononaddiction.org.uk/news_and_campaigns/news/160_untreatable-or-just-hard-to-treat), archived at <http://www.webcitation.org/5mbiUhHDu>.
- Altman, D.G. & Bland, J.M. (1999). Statistics notes: How to randomise. *BMJ*, 319, 703-704. Retrieved November 7, 2007, from [www.bmj.com](http://www.bmj.com)
- Amato, L., Davoli, M., Perucci, C.A., Ferri, M., Faggiano, F. & Mattick, R.P. (2005). An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 28, 321-329.
- Ansseau, M., Gustin, F., Hodiaumont, F., Lemaître, A., Lo Bue, S., Lorant, V., Portet, M.I., Reggers, J., Tybergheim, M. & van Deun, P. (2005). *DHCo Délivrance d'héroïne sous contrôle médical : Etude de faisabilité et de suivi*. Gand: Academia Press.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition*. (4th ed.) Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Brehmer, C. & Iten, P.X. (2001). Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland - a review. *Forensic Science International*, 121, 23-26. Retrieved September 10, 2007, from [www.elsevier.com/locate/forsciint](http://www.elsevier.com/locate/forsciint)
- Bergmark, A. (2008). On treatment mechanisms - what can we learn from the COMBINE study? *Addiction*, 103, 703-705. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2007.02073.x
- Caplan, A. (2008). Denying autonomy in order to create it: the paradox of forcing treatment upon addicts. *Addiction*, 103, 1919-1921.
- Carter, A. & Hall, W. (2008). Informed consent to opioid agonist maintenance treatment: Recommended ethical guidelines. *International Journal of Drug Policy*, 19, 79-89. Retrieved February 25, 2008, from [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) (DOI: 10.1016/j.drugpo.2007.09.007).
- CBG-MEB. (2006a, December 19). *Samenvatting van productkenmerken. Diacetylmorphine base: Poeder voor inhalatie damp/sachets*. Retrieved November 13, 2007, from <http://www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/act06/act1221.htm>
- CBG-MEB. (2006b, December 19). *Samenvatting van productkenmerken. Diacetylmorphine HCL 3g: Poeder voor oplossing voor injectie*. Retrieved November 13, 2007, from <http://www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/act06/act1221.htm>
- CCBH. (1999a). *Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift: Referentie document, Tweede, Herziene*. Utrecht : Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.
- CCBH. (1999b). *Protocol Inhaleerbare heroïne. Tweede, Herziene Druk*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.
- CCBH. (1999c). *Protocol Injecteerbare heroïne. Tweede, Herziene Druk*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.

- CCBH. (2002). *Medical co-prescription of heroin: Two randomized controlled trials*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts. Retrieved June 22, 2007, from <http://www.ccbh.nl/NL/index.htm>
- Darke, S. (1998). Self-report among injecting drug users: a review. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 253-263. Retrieved September 13, 2007, from [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (DOI: 10.1016/S0376-8716(98)00028-3).
- Darke, S., Hall, W., Kaye, S., Ross, J. & Duflou, J. (2002). Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users. *Addiction*, 97, 977-984.
- Darke, S., Ross, J., & Kaye, S. (2001). Physical injecting sites among injecting drug users in Sydney, Australia. *Drug and Alcohol Dependence*, 62, 77-82. Retrieved December 1, 2008, from [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- Demotte, R. (2007, February 12). *Héroïne à usage médical : Projet pilote de traitement assisté par diacétylmorphine*. Retrieved February 12, 2007 from [www.rudydemotte.be](http://www.rudydemotte.be)
- Denooz, R., Dubois, N. & Charlier, C. (2005) Deux ans d'analyse de saisies d'héroïne en région liégeoise. *Rev Med Liège*, 60(9), 724-728.
- Dijkgraaf, M.G.W. (2006, March). *Cost utility analysis of co-prescribed heroin (Dutch trial)*. Communication présentée au Symposium Heroin-assisted treatment – an innovative element of the drug support system, Cologne.
- Dijkgraaf, M.G.W., van der Zanden, B.P., de Borgie, C.A.J.M., Blanken, P., van Ree, J.M. & van den Brink, W. (2005). Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*, 330, 1297-1302 Retrieved August 10, 2007, from <http://bmj.com/cgi/content/full/330/7503/1297>
- EMCDDA (2004, July 14). *Maudsley Addiction Profile*. Retrieved August 1, 2007, from European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction, Evaluation Instruments Bank Web site: <http://eib.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- EMCDDA (2004, July 15). *Treatment Perceptions Questionnaire (TPQ)*. Retrieved August 1, 2007, from European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction, Evaluation Instruments Bank Web site: <http://eib.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- EMCDDA (2007, May 24). *European Addiction Severity Index (EuopASI)*. Retrieved August 1, 2007, from European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction, Evaluation Instruments Bank Web site: <http://eib.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Farrell, M., Ward, J., Mattick, R., Hall, W., Stimson, G.V., des Jarlais, D., Gossop, M. & Strang, J. (1994). Fortnightly Review: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ*, 309, 997-1001.
- Fischer, B., Oviedo-Joekes, E., Blanken, P., Haasen, C., Rehm, J., Schechter, M.T., Strang, J. & van den Brink, W. (2007). Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *Journal of Urban Health*, 84(4), 552-562.
- Fischer, B., Rehm, J., Kirst, M., Casas, M., Hall, W., Krausz, M., Metrebian, N., Reggers, J., Uchtenhagen, A., Van den Brink, W. & Van Ree, J.M. (2002). Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *European Journal of*

*Public Health*, 12, 228-234. Retrieved August 18, 2007, from <http://eurpub.oxfordjournals.org/>

- Frick, U., Rehm, J., Kovacic, S., Ammann, J. & Uchtenhagen, A. (2006). A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction*, 101, 1631-1639
- Haasen, C., Verthein, U., Degkwitz, P., Berger, J., Krausz, M. & Naber, D. (2007). Heroin-assisted treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 191, 55-62
- Hendriks, V.M., van den Brink, W., Blanken, P., Bosman, I.J. & van Ree, J.M. (2001). Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *European Neuropsychopharmacology*, 11, 241-252.
- Hser, Y.I., Hoffman, V., Grella, C.E. & Anglin, M.D. (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58, 503-508. Retrieved September 7, 2007, from [www.archgenpsychiatry.com](http://www.archgenpsychiatry.com)
- International Conference on Harmonisation (1998). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Statistical Principles for Clinical Trials E9*. Genève, Suisse : ICH Steering Committee. Retrieved May 29, 2009, from [www.ich.org](http://www.ich.org)
- Jacques, J.P. & Figiel, C. (2006). *Drogues et substitution : Traitements et prise en charge du sujet*. Bruxelles : De Boeck.
- Koran, L. (1973). Heroin maintenance for heroin addicts: issues and evidence. *The New England Journal of Medicine*, 288(13), 654-660.
- Leshner, A.I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45-47. Retrieved September 10, 2008, from [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org) (DOI: 10.1126/science.278.5335.45).
- Lintzeris, N., Strang, J., Metrebian, N., Byford, S., Hallam, C., Lee, S., Zador, D. & Riott Group. (2006). 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 Reduction Journal*, 3(28). Retrieved September 10, 2007, from [www.harmreductionjournal.com/content/3/1/28](http://www.harmreductionjournal.com/content/3/1/28)
- Lobmann, R., & Verthein, U. (2009). Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law Hum Behav*, 33(1), 83-95.
- Maliphant, J. & Scott, J. (2005). Use of the femoral vein ('groin injecting') by a sample of needle exchange clients in Bristol, UK. *Harm Reduction Journal*, 2(6) Retrieved December 1, 2008, from [www.harmreductionjournal.com/content/2/1/6](http://www.harmreductionjournal.com/content/2/1/6)
- March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., Carrasco, F. & the PEPSA team (2006). Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 31, 203-211.
- McLellan, A.T., Lewis, D.C., O'Brien, C.P. & Kleber, H.D. (2000). Drug Dependence, a Chronic Medical Illness: Implications for Treatment, Insurance, and Outcomes Evaluation. *Jama*, 284(13), 1689-1695. Retrieved September 7, 2007, from [www.jama.com](http://www.jama.com)

- Naber, D. & Haasen, C. (2006). *The German model project for heroin assisted treatment of opioid dependant patients – A multi-centre, randomised, controlled treatment study*. Hambourg: Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University (ZIS). Retrieved June 22, 2007, from [http://www.heroinstudie.de/H-Report\\_P1\\_engl.pdf](http://www.heroinstudie.de/H-Report_P1_engl.pdf)
- OFSP (2004). *Manuel Traitement avec prescription d'héroïne : Directives, recommandations, informations*. Berne : Office fédéral de la Santé publique. Retrieved August 11, 2006, from <http://www.suchtundaids.bag.admin.ch/imperia/md/content/drogen/hegebe/32.pdf>
- OFSP (2007). *Traitement avec prescription d'héroïne / de diacétylmorphine (HeGeBe) en 2006 : Rapport annuel HeGeBe*. Berne : Office fédéral de la Santé publique. Retrieved November 19, 2007, from <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00798/01191/index.html?lang=fr>
- Oviedo-Jokes, E., Brissette, S., Marsh, D., Lauzon, P., Guh, D. Anis, A. & Schechter M. (2009). Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*, 361(8), 777-786.
- Paterson, S., Lintzeris, N., Mitchell, T.B., Cordero, R., Nestor, L. & Strang, J. (2005). Validation of techniques to detect illicit heroin use in patients prescribed pharmaceutical heroin for the management of opioid dependence. *Addiction*, 100, 1832-1839. Retrieved August 8, 2008, from [http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118739218/PDFSTART\(10.1111/j.1360-0443.2005.01225.x\)](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118739218/PDFSTART(10.1111/j.1360-0443.2005.01225.x)).
- Perneger, T.V., Giner, F., del Rio, M., & Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ*, 317, 13-18.
- Perneger, T.V., Mino, A., Giner, F. & Broers, B. (2000). Patterns of opiate use in a heroin maintenance programme. *Psychopharmacology*, 152, 7-13.
- Raes, V. (2007). *De Europese Addiction Severity Index (EuropASI)*. Retrieved August 8, 2007, from De Sleutel, Wetenschappelijk onderzoek Web site : <http://www.desleutel.be>
- Reggers, J. (1998). *Protocole clinique. Délivrance d'héroïne sous contrôle médical*. Université de Liège.
- Rehm, J. & Fischer, B. (2008). Should heroin be prescribed to heroin misusers? *BMJ*, 336, 70.
- Rehm, J., Gschwend, P., Steffen, T., Gutzwiller, F., Dobler-Milola, A. & Uchtenhagen, A. (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*, 358, 1417-20.
- Ruiz, L. (2006, August 3). El éxito del ensayo con heroína permitirá la inclusión de más pacientes. *La Opinion de Granada*. Retrieved November 30, 2007, from <http://www.easp.es/pepsa/noticias/index.asp>.
- Schechter, M.T. (2007, March). *North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): Multi-Centre, Randomized Controlled Trial of Heroin-Assisted Therapy for Treatment-Refractory Injection Opiate Users*. Vancouver : Canadian Institutes of Health Research.
- Schulenburg, J.M. (2006, March). *Cost and Cost-effectiveness of the heroin-assisted treatment*. Communication présentée au Symposium Heroin-assisted treatment – an innovative element of the drug support system, Cologne.

- Strang, J., McCambridge, J., Best, D., Beswick, T., Bearn, J., Rees, S. & Gossop, M. (2003). Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ*, 326, 959-960.
- The NAOMI Study Team (2008, October 17). *Reaching the hardest to reach - Treating the hardest-to-treat: Summary of the primary outcomes of the North American Opiate Medication Initiative (NAOMI)*. Vancouver : North American Opiate Medication Initiative.
- The NAOMI Study Team (2008, October). *Status report*. Vancouver : North American Opiate Medication Initiative.
- van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Koeter, M.W.J., van Zwieten, B.J. & van Ree, J.M. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, 327(310). Retrieved August 8, 2007, from <http://www.bmj.com/cgi/reprint/327/7410/310>
- van der Zanden, B.P., Dijkgraaf, M.G.W., Blanken, P., van Ree, J.M. & van den Brink, W. (2007). Patterns of acquisitive crime during methadone maintenance treatment among patients eligible for heroin assisted treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 86(2007), 84-90
- Verthein, U., Bonorden-Kleij, K., Degkwitz, P., Dilg, C., Köhler, W.K., Passie, T., Soyka, M., Tanger, S., Vogel, M. & Haasen, C. (2008). Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction*. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2008.02185.x

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe A : Pharmacologie et modes de prescription de la diacéylmorphine**

**Annexe B : Consommation parallèle et polytoxicomanie**

**Annexe C : Notice d'information du patient et formulaire de consentement éclairé**

**Annexe D : Questions – Réponses sur le protocole**

**Annexe E : Méthodologie de l'analyse économique**