



SERVICE PUBLIC FEDERAL DE PROGRAMMATION
POLITIQUE SCIENTIFIQUE

Fedra

Programme de recherches d'appui à la note politique
fédérale relative à la problématique de la drogue

Projet de recherche DR/17

**SUBST-OP : Efficacité et efficacité des
molécules substitutives dans le traitement
de la dépendance aux opiacés**

Résumé

Novembre 2005

Jean REGGERS, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, ULg
Laurent SOMERS, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, ULg
Florent RICHY, Dpt des Sciences de la Santé Publique / Épidémiologie, ULg
Paul VAN DEUN, De Spiegel - Lovenjoel
Bernard SABBE, Service de Psychiatrie, UIA
Marc ANSSEAU, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, ULg

1. Introduction

Le présent travail répond à un appel à proposition organisé par le Service de Programmation Fédérale – Politique Scientifique Fédérale dans le cadre du programme de recherches d'appui à la note politique fédérale relative à la problématique de la drogue. L'objectif à atteindre par cette recherche était l'évaluation de l'efficacité¹ et de l'efficacité² des traitements de la dépendance aux opiacés qui utilisaient des substances qui imitaient les effets de l'héroïne de rue : les traitements qualifiés en Belgique de traitements de substitution. Cette phase du traitement a pour but notamment de permettre au patient d'une part de rentrer en contact avec le système de soins de santé, mais aussi d'y rester aussi longtemps que les conditions médico-psycho-sociales et judiciaires préalables à la phase suivante du traitement soient remplies – condition *sine qua non* à la gestion de l'abstinence de toute substance dans le futur (Reggers et Anseau, 2000). La visée primordiale de cette première phase du traitement est la gestion de l'abstinence du toxique du rue, dans ce cas-ci, l'héroïne.

Par ailleurs, cette recherche inclut outre les techniques médicales utilisant cette méthodologie, une analyse des traitements psychosociaux additionnels et des traitements pharmacologiques adjuvants.

L'objectif de cette recherche est donc de fournir, sur base d'une démarche scientifique, des éléments factuels permettant à la fois de vérifier l'efficacité de différentes substances dans le traitement de la dépendance aux opiacés, les doses adéquates pour l'atteindre et en combinaison avec ces substances, les traitements psychosociaux et adjuvants. La technique utilisée pour rencontrer ces objectifs est celle de la méta-analyse. En rassemblant toutes les études présentant des caractéristiques méthodologiques satisfaisantes, la méta-analyse a pour qualité d'en dégager des éléments de preuve que des études isolées ne permettraient pas d'approcher.

Avant de livrer les résultats obtenus différents aspects de la problématique de la dépendance sont abordés.

L'ampleur de la problématique de la dépendance aux opiacés en Belgique et en Europe reste une question cruciale. La prévalence de la dépendance aux opiacés en Belgique semblerait se situer aux environs du demi pourcent bien que des valeurs définitives soient cruellement manquantes. Ce taux de prévalence placerait le Royaume dans la moyenne européenne pour autant que la fiabilité des données recueillies dans les autres pays soit satisfaisante.

Principalement depuis l'épidémie de Sida dans les années 80, différentes molécules ont été utilisées tant Europe que dans le monde dans cette phase spécifique du traitement qui consiste à proposer au patient dépendant de l'héroïne une substance pharmacologique de la même famille. L'objectif premier était un objectif de réduction des dommages : éviter les contaminations par voie intraveineuse de pathologies particulièrement lourdes comme le sida, les hépatites B et C ou encore la tuberculose. Par ailleurs dans les différents pays il existe une grande variété dans cette approche tant en terme d'accessibilité à cette modalité de traitement, à la molécule utilisée (méthadone, buprénorphine, LAAM, diacétylmorphine, morphine, codéine, dextromoramide, suboxone, etc.), dans les dosages, la durée et les buts du traitement.

¹ vérifie si la substance sous étude est meilleure qu'une procédure contrôlée

² vérifie à quelle dose la substance est efficace

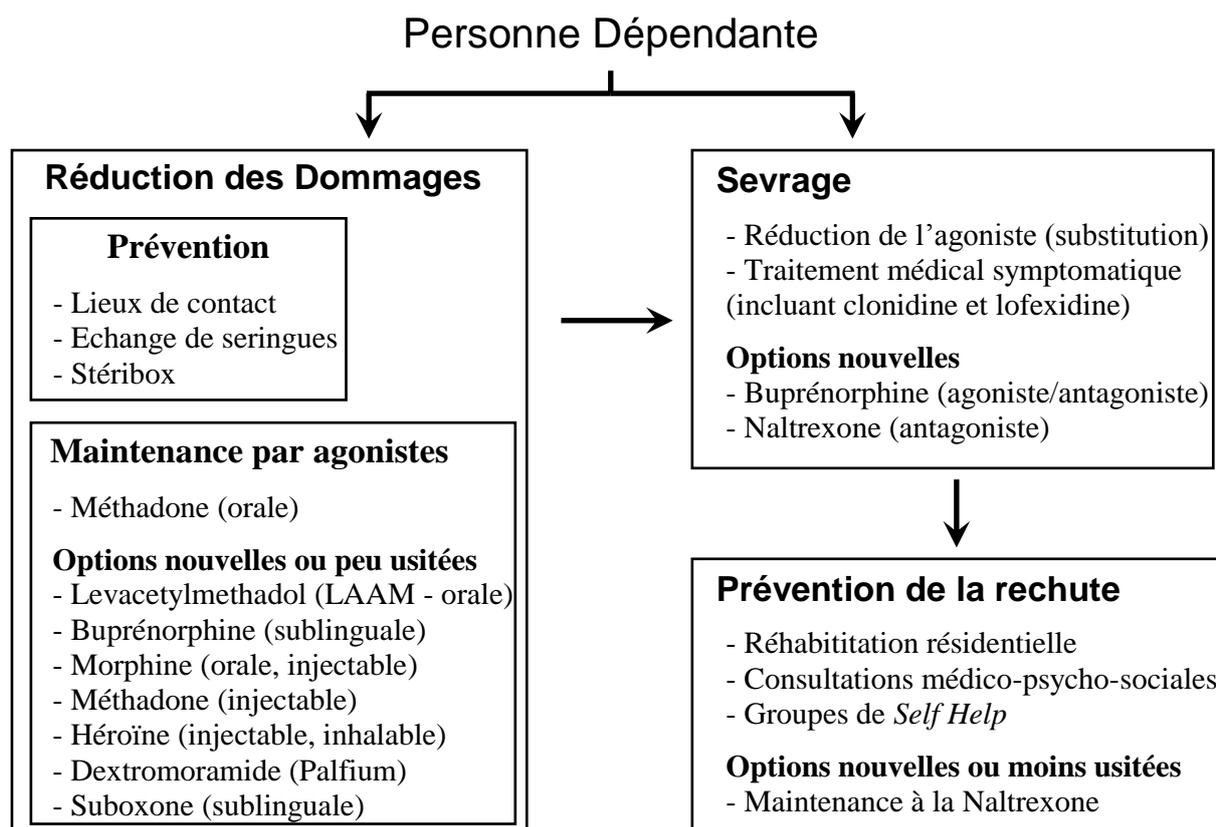
Le tableau ci-après résume la situation pour la seule méthadone.

Pays	Critères d'éligibilité	Dose Départ	Dosage maximal	Méthadone injectable	Méthadone (take-home)	Dispensateur de la méthadone
Allemagne	Dépendance aux opiacés ICD-10 ou DSM-IV avec une visée d'abstinence		3 000 mg/mois		Après stabilisation	Centres spécialisés
Australie				Oui, mais discutée		
Autriche						Médecin généraliste
Belgique	> 18 ans, dépendance aux opiacés depuis au moins un an	30 à 40 mg/jour		Non		Tout médecin
Canada					Après stabilisation	
Danemark	Dépendance aux opiacés ICD-10		120 mg/jour			Médecins du service public
Espagne	Dépendance aux opiacés	60 mg/jour		Très peu utilisée	Oui	Centres spécialisés
Finlande	> 20 ans, > 4 ans sous héroïne et plusieurs essais de désintoxication infructueux		270 mg/jour		Si patient actif dans traitement ; maximum 7j	Cliniques
France	Dépendance aux opiacés ICD-10 ou DSM-IV			Non	Non	Uniquement disponible dans des centres spécialisés
Grèce	> 22 ans, consommation quotidienne, nb essais de désintox. infructueux, pas de psychopathologies sévères priorité pour les patients séropositifs ou sidéens et les femmes enceintes.			Non		Centres spécialisés
Irlande	> 18 ans, dépendance aux opiacés (ICD-10), > un an d'usage d'héroïne i.v., priorité pour les patients séropositifs ou sidéens et les femmes enceintes	En moyenne 55 mg/jour		Non		Médecin généraliste, centres spécialisés et cliniques associées
Italie	Non décrit		Libre	Non		Médecins en co-opération avec les centres spécialisés
Pays-bas	> 6 mois de dépendance à l'héroïne					Tout médecin
Portugal	> 18 ans, patients séropositifs, femmes enceintes, antécédents de dépendance important, nb essais de désintox. infructueux et psychopathologies sévères	Pas de dosage minimum	Pas de dosage maximum	Non		Centres spécialisés
Royaume-Uni	Non décrit	10 à 40 mg/jour	60 à 120 mg/jour	Parfois	Oui	Médecins généralistes et centres spécialisés
USA	Non décrit	40 mg/jour	80 à 100 mg/jour			Centres spécialisés

Guidelines et recommandations relatives au traitement de maintenance à la méthadone dans 16 pays (Augmenté de Van Beusekom & Iguchi, 2001)

Depuis quelques années déjà la dépendance à une substance est considérée comme une maladie chronique du système nerveux central. Son traitement comme celui de toutes les pathologies à étiologie neurobiologique reste complexe en ce qu'il implique différentes sphères de la vie du patient (somatique, psychique et sociale). Conséquemment, ce traitement se doit d'être conduit sous la supervision d'un réseau de soignants spécialisés. Comme cela a été évoqué plus haut, le traitement ne se limite plus à l'abstinence ou à la gestion de celle-ci, mais se base également sur des traitements de substitution ou de maintenance préalables.

La figure ci-après résume l'approche actuelle des différentes phases de la prise en charge.



Avant d'envisager l'efficacité et l'efficiency des molécules substitutives, il est nécessaire que s'arrête la confusion entre maintenance et substitution comme phase de traitement de la maladie.

Le but principal du traitement de maintenance est de fournir au patient une substance proche de l'héroïne lui permettant d'éviter tout symptôme de sevrage afin de lui permettre de retrouver, avec l'aide et le soutien de l'équipe soignante, un niveau de vie acceptable, préalable à la phase de sevrage.

Le traitement de substitution aux opiacés est considéré comme une technique de sevrage dans le traitement de la dépendance. Le but recherché est de diminuer la consommation de la substance aussi rapidement que possible pour ensuite la stopper totalement.

Inventée par des chercheurs de Psychologie et des Sciences de l'Éducation au début des années 1980, la méta-analyse est une démarche qui permet de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, afin d'en élaborer une synthèse reproductible et quantifiée (Cucherat, 1997). La technique méta-analytique repose sur la sélection du maximum d'études sur un sujet donné puis sur la sélection de ces dernières en fonction de critères spécifiques. La méta-analyse est donc une synthèse systématique et quantifiée. Elle est systématique car elle implique cette recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement. L'avantage majeur réside dans le grand nombre de sujets inclus dans les comparaisons entraînant parfois des conclusions différentes de celles dressées dans des petites études dispersées.

Les essais cliniques sélectionnés seront ceux qui sont qualifiés d'essais cliniques contrôlés randomisés (Randomized Controlled Trials - RCT). C'est en effet ce seul type d'essais cliniques qui sont reconnus comme pouvant apporter le plus haut niveau de preuve scientifique. Cela implique que les patients présentant un problème identique soient aléatoirement assignés soit à un groupe de traitement, un groupe recevant la substance à

étudier, soit à un autre groupe, appelé groupe contrôle, recevant un traitement connu, une dose qualifiée d'inactive ou un placebo.

2. Méthodologie de recherche

Les données ont été tout d'abord collectées (1 902 études) dans diverses bases de données : MEDLINE, PSYCHinfo, EMBASE et la Cochrane Library en octobre 2004 et mai 2005. La littérature non publiées n'a pas été prise en compte. Les critères de sélections (voir ci-après) ont permis de conserver 43 études³ (de 62 études) dans les trois champs étudiés : les molécules⁴ (28 études), les traitements psychosociaux additionnels (11 études) et les traitements adjuvants (4 études).

Critères de sélection des études :

- La recherche doit porter sur des sujets dépendants à l'héroïne selon les critères reconnus (ICD-10 ou DSM-IV) ;
- Être des études contrôlées randomisées (RCT) ou porter sur des comparaisons de molécules opiacées
- Quant à l'analyse des traitements psychosociaux, les études devaient inclure au moins un traitement à base d'opiacé(s) et/ou un traitement de type psychologique, quelle qu'en soit sa forme ;
- Avoir été publiées après 1980 ;
- Concernant les traitements adjuvants, les protocoles devaient inclure un médicament adjuvant aux opiacés thérapeutiques comparé à ces mêmes traitements de substitution plus un placebo.

Parmi les molécules, 3 substances ont été retrouvées dans un nombre satisfaisant d'études permettant l'utilisation de la méta-analyse. Ces substances permettant de se substituer à l'héroïne de rue sont qualifiées d'agonistes et d'agonistes/antagonistes en ce qu'elles induisent une réponse physiologique en mimant en tout ou partie l'action du neuromédiateur spécifique. Les agonistes sont la méthadone, le LAAM (forme de méthadone 'retard'), la diacétylmorphine⁵ et l'agoniste/antagoniste, la buprénorphine.

L'efficience et l'efficacité sont analysées à travers deux variables que sont la rétention dans le traitement et l'abstinence de l'héroïne de rue.

L'analyse d'efficacité compare donc les substances aux procédures contrôles. Le tableau ci-après détaille ces dernières.

Type de contrôle	Substance(s) étudiée(s)	Étude
placebo	buprénorphine	Fudala et al. (2003)
placebo	méthadone, buprénorphine	Johnson et al. (1995)
placebo	buprénorphine	Krook et al. (2002)
liste d'attente	méthadone	Dolan et al. (2002)
liste d'attente	méthadone	Yancovitz et al. (1991)
abstinence	méthadone	D'Ippoliti et al. (1998)
abstinence	méthadone	Strain et al. (1993)
1mg buprénorphine	méthadone, buprénorphine	Ahmadi et al. (2003)
1mg buprénorphine	buprénorphine	Ling et al. (1998)

L'analyse d'efficience quant à elle mesure l'efficacité des substances à la dose idéale. Afin de pouvoir standardiser l'approche, les dosages pour chacune des molécules ont été réparties

³ Les études sélectionnées sont présentées section 6 page 8

⁴ Hors les études portant sur la diacétylmorphine – héroïne, car cette dernière avait déjà été évaluée précédemment (Anseau et al., 2005).

⁵ Non détaillé ici, voir remarque supra

entre bas et hauts dosages. Cette analyse a été réalisée en fonction de critères présents dans la littérature scientifique de référence.

Substance	Faible dose	Haute dose
Méthadone	10 – 59 mg/jour	> 59 mg/jour
Buprénorphine	2 – 7 mg/jour	> 7 mg/jour
LAAM	10 – 60 mg/jour	> 60 mg/jour

On notera que les posologies inférieures aux « faibles doses » sont considérées comme contrôle.

Parce qu'il était apparu que différentes traditions existaient dans la manière dont ces traitements étaient organisés, une variable liée à l'origine des études a tenté d'analyser la pertinence de cette différence. Cette originalité dans l'analyse a catégorisé les études en études d'origine américaine du nord versus les autres.

Par ailleurs, des durées de traitement très différentes, variant de 2 à 64 semaines, ont été observées dans les 28 essais cliniques sélectionnés. Cette variabilité pouvait être source de biais tant en efficacité qu'en efficience. Une analyse supplémentaire tenant compte de ce fait a été réalisée. La question sous-jacente était celle de savoir quelle molécule serait efficace (ou plus efficace) et à quelle dose en début ou au cours du traitement. Un compromis entre des considérations cliniques et statistiques, eu égard aux données disponibles, a stratifié les études en deux groupes : celui des essais inférieurs ou égaux à 5 mois et celui des essais d'une durée supérieure.

Toutes les méta-analyses réalisées ont été précédées d'une analyse de biais de publication lesquels pourraient éventuellement perturber la valeur de la méta-analyse. Les biais de publication peuvent être repérés grâce à l'analyse en *funnel plot* de Egger & al. (1997).

3. Résultats

Aucune des méta-analyses réalisées ne comportait de biais de publication.

Les résultats en terme d'efficacité, substance par substance, sont proposés en premier sous le prisme de la rétention et de l'abstinence. De manière similaire les résultats en terme de dosage utile seront décrits.

La méthadone est plus efficace que la procédure contrôle à la fois pour retenir les patients dans le système de soins (rétention) et les maintenir abstinent de l'héroïne de rue (abstinence). Les hautes doses (> 60 mg/jour) sont plus efficaces que les plus faibles à la fois pour la rétention et l'abstinence. L'ensemble de ces observations peuvent s'appliquer à la buprénorphine où les hautes doses sont celles supérieures à 7 mg/jour. Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser de méta-analyse concernant le LAAM. La revue de littérature concernant cette molécule n'a fourni aucun essai clinique répondant aux critères d'inclusion de cette recherche et comparant le LAAM avec un placebo ; seule l'efficience a été mesurée et l'efficacité maximale a été observée pour des doses supérieures à 60 mg.

Dans un second temps les substances ont été comparées entre elles. En synthèse la méthadone serait supérieure à la buprénorphine en terme de rétention et les deux substances seraient quasiment équivalentes en terme d'abstinence avec un petit avantage en faveur de la buprénorphine. La méthadone et le LAAM sont aussi efficaces et pour la rétention et pour l'abstinence. Il n'existe aucune étude comparant la buprénorphine et le LAAM, en effet ces deux substances sont apparues à des moments différents sur le marché.

L'analyse des facteurs confondants que seraient à la fois l'origine géographique des études et la durée de celles-ci ne renversent pas les conclusions principales.

Enfin, l'étude des traitements psychosociaux n'a pas conclu à un effet statistiquement significatif. Cela peut, en partie, s'expliquer par la durée des protocoles. Ceux-ci s'étalent sur une durée de 3 mois à 6 mois.

Dans la même lignée, cette recherche a proposé une analyse des traitements adjuvants. Celle-ci ne démontre pas d'effet global favorable de ces derniers. Toutefois, dans ces deux derniers cas le faible nombre d'études a eu plus que probablement un impact sur l'absence de résultats.

4. Conclusions

Substance	Efficacité	Efficienc
Méthadone	Oui	> 60 mg/jour
Buprénorphine	Oui	> 7 mg/jour
LAAM	N/A	> 60 mg/jour

La méta-analyse a mis de nouveau en évidence que les agonistes quels qu'ils soient offraient de meilleurs résultats que les procédures contrôles sur les deux variables (rétention et abstinence) et que ce succès était dose-dépendant. Néanmoins la faible durée de la prise de mesures, plus de 95% des études envisagées portaient sur moins d'un an, ne permet pas de tirer des conclusions claires quant à l'efficacité à long terme pour une phase du traitement qui peut parfois durer plusieurs années.

Il est à regretter de n'avoir pas eu l'opportunité de réaliser d'autres analyses sur des facteurs qui semblent pertinents comme le genre. En effet, une étude récente montre de Jones et al. (2005) avance que la méthadone retiendrait d'avantage les hommes et les femmes que la buprénorphine ; les femmes sous buprénorphine consommeraient statistiquement moins d'opiacés de rue que les femmes sous méthadone et enfin, les hommes consommeraient moins d'opiacés lorsqu'ils sont traités au LAAM que sous buprénorphine.

Plus encore, il faudrait à l'avenir que les études soient mieux documentées afin de pouvoir prendre en compte d'autres éléments comme les taux de présence de patients, semaine après semaine, la présence de comorbidité psychiatriques, etc. Les nouvelles études envisageant les traitements adjuvants ou psychothérapeutiques supplémentaires sont un bon début.

Finalement, si l'outil méta-analytique apporte de réels avantages par la puissance de ses analyses, les comparaisons plus fines sont gommées voire impossible. En effet, il n'est malheureusement techniquement pas possible pour l'instant de pouvoir réaliser des combinaisons de facteurs confondants.

5. Recommandations

Ces dernières s'articulent autour de l'Arrêté Royal de mars 2004, principalement en deux axes. Le premier axe envisage la formation universitaire de base et de la formation continuée devant être dispensée en regard de cette maladie complexe qu'est l'addiction. Le second axe se concentre sur les substances à considérer comme efficaces et efficientes dans cette partie du traitement. Puisque les résultats montrent une efficacité supérieure des différents agents pharmacologiques envisagés et une efficacité accrue à doses supérieures il est vraisemblable que pour envisager des pratiques substitutives, qu'elles soient vues sous l'angle de la maintenance ou de la substitution, toutes les solutions pharmacologiques devraient pouvoir être proposées dans des cadres définis par des médecins formés/spécialisés : méthadone, buprénorphine, certes, mais pourquoi pas LAAM, diacétylmorphine, suboxone ou d'autres agents pharmacologiques à venir.

6. Synoptique des études SUBST-OP : efficacité et efficience

Étude	Pays	Traitement	Dosages (mg)	Durée	N	Outcome	Résultats significatifs
Ahmadi et al. (2003)	Iran	Méthadone Buprénorphine Buprénorphine Contrôle	30 8 3	18 semaines	41 41 41 41	Rétention	M > Contrôle B 8 > Contrôle B 8 > B 3
D'Ippoliti et al. (1998)	Italie	Méthadone Contrôle	44	24 semaines	731 566	Rétention	M > Contrôle
Dolan et al. (2002)	Australie	Méthadone Contrôle	60	24 semaines	129 124	Abstinence	M > Contrôle
Eder et al. (1998)	Autriche	Méthadone Buprénorphine	66 7	24 semaines	16 18	Abstinence	B > M
Eissenberg et al. (1997)	Etats-Unis	LAAM LAAM LAAM	113 57 28	17 semaines	62 59 59	Rétention Abstinence	- L 113 > L 28
Fisher et al. (1999)	Autriche	Méthadone Buprénorphine	63 7	24 semaines	31 29	Rétention Abstinence	M > B M > B
Freedman et al. (1981)	Etats-Unis	Méthadone LAAM	26 14	52 semaines	24 24	Rétention Abstinence	- -
Fudala et al. (2003)	Etats-Unis	Buprénorphine Contrôle	16	4 semaines	105 109	Rétention Abstinence	B > Contrôle B > Contrôle
Johnson et al. (1992)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Buprénorphine	60 20 8	17 semaines	54 55 53	Rétention Abstinence	B > M 20 -
Johnson et al. (1995)	Etats-Unis	Buprénorphine Buprénorphine Contrôle	8 2	2 semaines	30 60 60	Rétention Abstinence	- -
Johnson et al. (2000)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Buprénorphine ⁶ LAAM	80 20 24 100	17 semaines	55 55 55 55	Rétention Abstinence	L > M 20 M 80 > L M 80 > M 20 L > M 20
Karp-Gelernter et al. (1982)	Etats-Unis	Méthadone LAAM	Non communiqué	40 semaines	46 49	Rétention Abstinence	- -
Kosten et al. (1993)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Buprénorphine Buprénorphine	65 35 6 2	24 semaines	35 34 28 28	Rétention Abstinence	M 35 > B 6 -
Krook et al. (2002)	Norvège	Buprénorphine Contrôle	16	12 semaines	55 51	Rétention	B 16 > Contrôle
Ling et al. (1996)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Buprénorphine	80 30 8	52 semaines	75 75 75	Rétention Abstinence	- -
Ling et al. (1998)	Etats-Unis	Buprénorphine Buprénorphine Buprénorphine Contrôle	16 8 4	16 semaines	181 188 182 185	Rétention Abstinence	B 16 > Contrôle B 8 > Contrôle B 4 > Contrôle B 16 > Contrôle B 8 > Contrôle B 4 > Contrôle
Marcovici et al. (1981)	Etats-Unis	Méthadone LAAM	46 51	40 semaines	52 78	Rétention	-
Mattick et al. (2003)	Australie	Méthadone Buprénorphine	45 8	13 semaines	205 200	Rétention Abstinence	- -
Pani et al. (2000)	Italie	Méthadone Buprénorphine	60 8	24 semaines	34 38	Rétention Abstinence	- -
Petitjean et al. (2001)	Suisse	Méthadone Buprénorphine	70 10	58 semaines	31 27	Rétention Abstinence	M > B -
Schottenfeld et al. (1997)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Buprénorphine Buprénorphine	65 20 12 4	24 semaines	28 30 29 29	Rétention Abstinence	M 65 > B 4 -
Strain et al. (1993)	Etats-Unis	Méthadone Méthadone Contrôle	50 20	20 semaines	84 82 81	Rétention Abstinence	M 50 > Contrôle M 20 > Contrôle M 50 > Contrôle

⁶ Le dosage étudié par les auteurs variait de 16 à 32 mg de buprénorphine, ce qui est plus du double du « haut dosage » de cette présente méta-analyse, c'est pourquoi ces données n'ont pas été incluses.

Étude	Pays	Traitement	Dosages (mg)	Durée	N	Outcome	Résultats significatifs
Strain et al. (a) (1994)	Etats-Unis	Méthadone	67	16 semaines	27	Rétention	-
		Buprénorphine	11		24	Abstinence	-
Strain et al. (b) (1994)	Etats-Unis	Méthadone	54	16 semaines	80	Rétention	-
		Buprénorphine	9		84	Abstinence	-
Strain et al. (1999)	Etats-Unis	Méthadone	90	40 semaines	97	Rétention	-
		Méthadone	45		95	Abstinence	-
Uehlinger et al. (1998)	Suisse	Méthadone	70	6 semaines	31	Rétention	M > B
		Buprénorphine	10		27	Abstinence	-
White et al. (2002)	Australie	Méthadone	76	12 semaines	32	Abstinence	-
		LAAM	82		30		
Yancovitz et al. (1991)	USA	Méthadone	80	64 semaines (maintenance)	147	Maintenance	M > Contrôle
		Contrôle		4 semaines (abstinence)	148	Abstinence	M > Contrôle

7. Bibliographie

- Ahmadi, J. A. (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 24, 217-220.
- Ansseau, M., Gustin, F., Hodiaumont, F., Lemaître, A., Lo Bue, S., Lorant, V., Portet, M. I., Reggers, J., Tyberghien, M. & Van Deun, P. (2005). Délivrance d'héroïne sous contrôle médicale : étude de faisabilité et de suivi (DHC0), Academia Press, Gent.
- Cucherat, M., Boissel, J. P. & Leizorovicz, A. (1997). *La méta-analyse des essais thérapeutiques* (1 ed.). Paris : Masson.
- D'Ipolliti, D., Davoli, M., Perucci, C. A., Pasqualini, F. & Bargagli, A. M. (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy : the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*, 52,167-171.
- Dolan, K., Shearer, J., White, B. & Wodak, A. (2002). A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment in NSW prisons. *NDARC Technical Report N° 155*.
- Eder, H., Fischer, G., Gombas, W., Jagsch, R., Stuhlinger, G., & Kasper, S. (1998). Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur Addict Res*, 4 Suppl 1, 3-7.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *American Medicine Journal*, 315, 629-634.
- Eissenberg, T., Bigelow, G. E., Strain, E. C., Walsh, S. L., Brooner, R. K., Stitzer, M. L., & Johnson, R. E. (1997). Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence. A randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277, 1945-1951.
- Fischer, G., Gombas, W., Eder, H., Jagsch, R., Peternell, A., Stuhlinger, G., Pezawas, L., Aschauer, H. N., & Kasper, S. (1999). Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction*, 94, 1337-1347.
- Freedman, R. R. & Czerkto, G. (1981). A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 8, 215-222.
- Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., Chiang, C. N., Jones, K., Collins, J., Raisch, D., Casadonte, P., Goldsmith, R. J., Ling, W., Malkerker, U., McNicholas, L., Renner, J., Stine, S., & Tusel, D. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*, 349, 949-958.
- Johnson, R. E., Jaffe, J. H., & Fudala, P. J. (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 267, 2750-2755.
- Johnson, R. E., Eissenberg, T., Stitzer, M. L., Strain, E. C., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1995). A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*, 40, 17-25.
- Johnson, R. E., Chutuape, M. A., Strain, E. C., Walsh, S. L., Stitzer, M. L., & Bigelow, G. E. (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*, 343, 1290-1297.
- Jones, H. E., Fitzgerald, H., & Johnson, R. E. (2005). Males and females differ in response to opioid agonist medications. *Am J Addict*, 14, 223-233.
- Karp-Gelernter, E., Savage, C., & McCabe, O. L. (1982). Evaluation of clinic attendance schedules for LAAM and methadone: a controlled study. *Int J Addict*, 17, 805-813.
- Kosten, T. R., Schottenfeld, R., Ziedonis, D., & Falcioni, J. (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis*, 181, 358-364.
- Krook, A. L., Brors, O., Dahlberg, J., Grouff, K., Magnus, P., Roysamb, E., & Waal, H. (2002). A placebo-controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction*, 97, 533-542.
- Ling, W., Wesson, D. R., Charuvastra, C., & Klett, C. J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 401-407.
- Ling, W., Charuvastra, C., Collins, J. F., Batki, S., Brown, L. S., Jr., Kintaudi, P., Wesson, D. R., McNicholas, L., & Tusel et, a. (1998). Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*, 93, 475-486.
- Marcovici, M., O'Brien, C. P., McLellan, A. T., & Kacian, J. (1981). A clinical, controlled study of l-alpha-acetylmethadol in the treatment of narcotic addiction. *Am J Psychiatry*, 138, 234-236.
- Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98, 441-452.
- Pani, P. P., Marenmani, I., Pirastu, R., Tagliamonte, A., & Gessa, G. L. (2000). Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*, 60, 39-50.
- Petitjean, S., Stohler, R., Deglon, J. J., Livoti, S., Waldvogel, D., Uehlinger, C., & Ladewig, D. (2001). Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend*, 62, 97-104.
- Reggers, J. & Ansseau, M. (2000). Recommandations pour le traitement des toxicomanes aux opiacés. *Revue Médicale de Liège*, 55, 409-416.
- Schottenfeld, R. S., Pakes, J. R., Oliveto, A., Ziedonis, D., & Kosten, T. R. (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 713-720.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med*, 119, 23-27.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1994). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)*, 116, 401-406.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry*, 151, 1025-1030.
- Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1996). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis, and addiction severity index. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 16, 58-67.
- Uehlinger, C., Deglon, J., Livoti, S., Petitjean, S., Waldvogel, D., & Ladewig, D. (1998). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. *Eur Addict Res*, 4 Suppl 1, 13-18.
- Van Beusekom, I. & Iguchi M. (2001). A Review of Recent Advances in Knowledge About Methadone Maintenance Treatment. Retrieved November 2004 From : <http://www.rand.org/publications/MR/MR1396/index.html>.
- White, J. M., Danz, C., Kneebone, J., La Vincente, S. F., Newcombe, D. A. L., & Ali, R. L. (2002). Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 295-301.
- Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Peyser NP, Drew E, Friedmann P, Trigg HL, Robinson JW. (1991). A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health*, 81,1185-91.