

Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : une expérience de suivi

High-dose Buprenorphine Maintenance Treatment: An Experience in Patient Follow Up

Excler-Cavailher G (*), Liabeuf G (**), Noiry V (*), Fasquel D (***)

Résumé

Objectif : Des cas de mésusage de la *buprénorphine-haut-dosage* (BHD), indiquée dans le traitement des dépendances aux opiacés, sont régulièrement signalés. Le constat, réalisé sur la circonscription de Lyon, et le suivi d'un échantillon de patients ont permis un travail conjoint des différents acteurs impliqués dans la substitution, en définissant une démarche qui permette de limiter certains abus.

Méthodes : La population source était constituée par l'ensemble des patients lyonnais traités par BHD (Subutex®) dont la consommation a été analysée au moyen des données du codage de la pharmacie. Un échantillon de vingt-sept patients, qui posaient problème en raison de leur consommation quotidienne moyenne de BHD supérieure à 32 mg par jour, a été extrait de cette population. Une procédure de suivi et de concertation avec les médecins et les pharmaciens concernés par ces patients a été mise en place au sein du Comité départemental de suivi de la substitution.

Résultats : Une nette amélioration a été constatée lorsque la procédure a pu être mise en place : sept patients ont respecté leur engagement quant au choix d'un prescripteur unique et, parmi eux, cinq patients avaient des doses de BHD normalisées ; deux patients ont diminué le nomadisme médical et pharmaceutique ; un patient avait été mis sous *méthadone*. Lorsque aucune action n'a pu être réalisée, les patients n'ont pas modifié leur comportement.

Conclusion : La mise en place d'un partenariat entre le différents acteurs concernés par les traitements de substitution a montré ici son efficacité et nous a encouragés à poursuivre notre expérience.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:305-310

Mots clés : buprénorphine, opiacés, pharmacodépendance, toxicomanie, traitement de substitution.

Summary

Aims: The misuse of high-dose buprenorphine (BHD) maintenance therapy, indicated for use in opiate addiction, has been regularly reported. After acknowledging similar misuse in the Lyon district, we decided to follow a patient sample conjointly with other players involved in opiate maintenance therapy, in order to elaborate a strategy for limiting this form of narcotic abuse.

Methods: We inventoried all the patients in the Lyon district receiving BHD (Subutex®) and used data from the specific pharmacy codes in order to extract the final study group, a sample of twenty-seven patients receiving more than 32 mg of BHD per day. Within the framework of the local committee on maintenance therapy, we developed a procedure for dialogue and follow up with the prescribing physicians and pharmacists involved.

Results: There was considerable improvement when the procedure could be instituted. Thus, seven patients respected their pledge to limit their care to only one physician of their choice and among these seven, five were taking recommended doses of BHD at the end of the study. In addition, two other patients reduced the number of physicians and pharmacists they regularly consulted and one patient began treatment with methadone. In cases where the procedure could not be implemented, patient behaviour remained unchanged.

Conclusion: This co-operative experiment involving the different players caring for BHD maintenance therapy patients was successful and encourages us to continue.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,4:305-310

Key words: buprenorphine, opiates, substance abuse, drug addiction, maintenance treatment.

(*) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de Lyon (CNAMTS).

(**) Pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de Lyon (CNAMTS).

(***) Médecin-conseil chef de service, Échelon local du service médical de Lyon (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Geneviève Excler-Cavailher, Échelon local du service médical de Lyon (CNAMTS), 102, rue Masséna, F-69471 Lyon cedex 06, e-mail : genevieve.excler-cavailher@elsm-lyon.cnamts.fr

INTRODUCTION

En rupture avec une attitude essentiellement répressive à l'égard de la toxicomanie, la France a été le premier pays à accorder une autorisation de mise sur le marché à la *buprénorphine-haut-dosage* (BHD - commercialisée sous le nom de Subutex®), sous une forme adaptée à la prise en charge ambulatoire des patients dépendants aux opiacés [1, 2].

La BHD a été mise à disposition des patients et des médecins, en février 1996, assortie de recommandations quant aux modalités de prescription et de prise en charge des patients [3, 4]. Le traitement peut être prescrit par tout médecin inscrit au tableau de l'ordre des médecins et est soumis à la réglementation des morphiniques. Ce cadre d'utilisation, en médecine de ville, devait donner à des patients souvent marginalisés un meilleur accès aux soins [5]. Toutefois, on pouvait craindre des détournements d'usage, ce qui a été relaté dans différentes études [6-8].

Dans la circonscription de Lyon, différents cas de mésusage ont été signalés au service médical de l'assurance maladie par des professionnels de santé ou des familles de patients. De ce fait, il a été nécessaire de réaliser, avec les moyens dont dispose l'assurance maladie, un état des lieux des prescriptions et dispensations de BHD. Ensuite, disposant de cette information, nous avons mené une réflexion commune avec les instances ordinaires, les services de l'État et les professionnels de santé afin de tester une démarche qui contribue au respect des règles de prescription et d'utilisation de ce produit.

MÉTHODES

1. Population source

La population était constituée par les patients pour lesquels au moins une prescription de BHD (Subutex®) a donné lieu à remboursement par l'assurance maladie durant la période du 1^{er} septembre 1998 au 28 février 1999.

Les données ne concernaient que le régime général, hors sections mutualistes, de la circonscription de la caisse primaire d'assurance maladie de Lyon (CPAM de Lyon).

Sur cette période de six mois, les patients ont été dénombrés au moyen du système informationnel de l'assurance maladie (SIAM). Les consommations quotidiennes de BHD ont été calculées à partir des facturations qui recensaient, pour chaque patient, la quantité et le dosage des boîtes remboursées, celles-ci étant identifiées par le codage de la pharmacie (le taux de codage était de 97 % au moment de l'étude).

2. Echantillonnage

Un échantillon de patients, issu de la population source, a été sélectionné selon un critère précis : tout patient ayant eu au moins une fois, pendant trois mois, une prescription de BHD supérieure à 32 mg par jour était inclus dans l'échantillon.

3. Recueil des données et suivi des patients

a) Les prestations analysées

L'analyse par bénéficiaire de la consommation de soins médicaux a été menée à partir de requêtes informatiques et a porté sur :

- les prescriptions de BHD - date de prescription - date de délivrance - quantité délivrée en nombre de boîtes ;
- les associations de benzodiazépines, notamment de *clorazépate dipotassique* dosé à 50 mg (Tranxène®) et de *flunitrazépam* (Rohypnol®) ;
- le nombre de prescripteurs et de pharmaciens dispensateurs, ainsi que leur identification.

b) La période d'observation

Un suivi trimestriel des patients inclus a été réalisé sur une période de dix-huit mois. Cette étude a obtenu l'accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

4. Procédure de suivi des patients

Une procédure a été élaborée avec le comité départemental de suivi de la substitution (*) [4].

Lorsque les patients consultaient différents médecins pour se procurer de la BHD, une information était adressée par le Conseil départemental de l'ordre à ces praticiens, information qui portait sur la situation de prescripteurs multiples et sur la quantité élevée de BHD délivrée au patient.

Par ailleurs, chaque patient recevait un courrier l'invitant à désigner un médecin et un pharmacien, et à rencontrer, à sa demande, le médecin-conseil. Un protocole de soins était signé conjointement par le médecin-conseil et le médecin traitant, définissant les modalités de traitement du patient. Le pharmacien désigné par le patient recevait également un courrier l'informant que celui-ci l'avait retenu pour la dispensation de son traitement.

A l'issue de cette démarche, le service médical de l'assurance maladie procédait à un suivi des prescriptions et dispensations de soins du patient afin

(*) Un comité de suivi de la substitution a été créé dans chaque département ; ce comité pluridisciplinaire, présidé par un médecin inspecteur départemental de santé publique, a pour mission essentielle de veiller à l'organisation et à la bonne utilisation des traitements de substitution et de conseiller les professionnels de santé [4].

d'apprécier sa fidélité au binôme désigné « médecin-pharmacien ».

RÉSULTATS

1. Le constat

a) La population source

De septembre 1998 à février 1999, 1 617 patients, affiliés à la CPAM de Lyon, ont bénéficié d'au moins une prescription de BHD. Le montant mensuel de remboursement de BHD pour l'ensemble de ces patients a été évalué à 167 694 euros. La consommation moyenne de BHD était de l'ordre de 8 mg par jour. La coprescription de *flunitrazépam* concernait 5 % des patients, celle de *clorazépate dipotassique* dosé à 50 mg, 3 % ; ces deux produits figuraient ensemble sur les ordonnances de dix patients.

Les prescriptions ont été établies par 349 praticiens, soit 19 % des prescripteurs de la circonscription et exécutées dans 278 pharmacies, soit 56 % des pharmaciens de la circonscription.

Dans 69 % des cas, les patients n'avaient qu'un seul prescripteur (tableau I).

L'analyse de la répartition des consommateurs de BHD par sexe et par tranche d'âge a montré une nette prédominance masculine (81,5 %) ; la majorité des patients avaient entre 20 et 35 ans et plus du tiers dépassaient 35 ans.

b) L'échantillon

Dans cette population ont été sélectionnés vingt-sept patients dont la posologie quotidienne de BHD était supérieure ou égale à 32 mg. La borne supérieure constatée atteignait 92 mg par jour.

Il s'agissait majoritairement de sujets de plus de 25 ans de sexe masculin.

Les différents médecins et officines auxquels se sont adressés ces patients sont dénombrés dans le tableau suivant

2. Les actions

Dans un premier temps, le constat réalisé a été présenté à l'ensemble des participants du Comité départemental de suivi de la substitution auquel participe régulièrement le Service médical de l'assurance maladie.

C'est dans ce contexte qu'ont été déterminées les actions qui visaient les vingt-sept patients dont le comportement et la consommation médicamenteuse avaient été analysés.

Trois étapes ont été définies avec l'Ordre des médecins : information des prescripteurs, actions vers les patients, concertation avec les professionnels de santé.

Tableau I
Répartition des patients traités par *buprénorphine-haut-dosage* selon le nombre de prescripteurs ($n = 1\ 617$)

Nombre de prescripteurs	Nombre de patients	%
Un prescripteur	1 116	69
Deux prescripteurs	404	25
Trois prescripteurs	65	4
Plus de trois prescripteurs	32	2
<i>Total</i>	<i>1 617</i>	<i>100</i>

Tableau II
Dénombrement des prescripteurs et pharmacies consultés par les patients inclus dans l'échantillon ($n = 27$)

Patients	Prescripteurs	Pharmacies
1	1	2
17	2 à 4	2 à 6
4	5 à 7	5 à 9
5	8 à 9	6 à 10

a) L'information des vingt et un prescripteurs identifiés

Les vingt et un praticiens, qui prenaient en charge régulièrement ou épisodiquement les patients inclus dans l'échantillon, ont reçu un courrier du président du Conseil départemental de l'Ordre. Ce courrier les informait de l'intervention de prescripteurs multiples chez ces sujets. D'autre part, il leur était proposé une réunion de travail abordant les difficultés qu'ils pouvaient rencontrer à l'occasion de la prise en charge de certains patients.

Un questionnaire accompagnait ce courrier concernant leurs habitudes de prescriptions, les modalités de prise en charge des patients toxicomanes ou leur appartenance à un réseau de soins.

Sur les vingt et un médecins contactés, quatorze ont répondu au questionnaire, onze praticiens avaient connaissance de la situation de coprescription car ils avaient été informés par un pharmacien. Deux médecins prescrivaient des posologies supérieures à 32 mg par jour ; neuf médecins exerçaient au sein d'un réseau.

b) Les actions en direction des vingt-sept patients

Le Service médical de l'assurance maladie a adressé en septembre 1999 un courrier à chacun des vingt-sept patients. L'ordre des médecins et l'ordre des pharmaciens en ont été informés. Ce courrier exposait l'intérêt d'un engagement entre le médecin et son patient en particulier dans le suivi du traitement de substitution et soulignait l'aspect non thérapeutique d'une dose quotidienne supérieure ou

égale à 32 mg. Il était demandé à chaque patient, dans le cadre de l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale (*) [9], de désigner un médecin traitant et un pharmacien dispensateur. Un entretien avec un médecin-conseil était proposé.

Onze réponses écrites ont été reçues, trois assurés se sont présentés au Service médical de l'assurance maladie. Les réponses se sont poursuivies jusqu'en décembre 1999. Dix patients ont désigné un médecin et un pharmacien. Ces patients ont fait l'objet d'un suivi ultérieur.

c) *La mise en place d'une concertation avec les professionnels de santé*

Le Service médical de l'assurance maladie a adressé à chacun des prescripteurs et des pharmaciens un courrier précisant le choix du patient. Sept médecins ont pris contact avec le service pour confronter leur dossier médical et les résultats de notre analyse ; trois pharmaciens se sont également manifestés.

Tous s'accordaient sur l'importance du dialogue médecin-pharmacien lors de la constatation de pluri-prescriptions sur les mêmes périodes.

Le comité départemental de suivi de la substitution a été tenu informé régulièrement de ces différentes actions.

3. Le suivi des actions

Un suivi a été réalisé pour les dix patients qui avaient effectivement désigné un médecin et un pharmacien.

Sept patients avaient respecté l'engagement de prise en charge par un prescripteur et un pharmacien unique et les prescriptions associées de *flunitrazépam* avaient disparu : pour cinq sujets, la posologie quotidienne était comprise entre 8 et 16 mg par jour, la prescription était faite par un médecin généraliste ; pour deux patients, la posologie quotidienne était supérieure ou égale à 32 mg par jour, la prescription émanait d'un prescripteur hospitalier. Deux patients n'avaient pas respecté leur engagement, ils avaient toutefois diminué le nomadisme tant médical que pharmaceutique. Pour l'un, on observait le passage de neuf à quatre prescripteurs et de dix à six pharmacies ; pour l'autre, de quatre à trois prescripteurs et de sept à cinq pharmacies. Cependant les posologies restaient supérieures à 32 mg par jour, les prescriptions associées de *clorazépate dipotassique* dosé à 50 mg persistaient, avec une posologie diminuée de deux à un comprimé par

jour. Un patient n'avait présenté aucun remboursement de BHD, il avait été mis sous *méthadone* et suivi en centre de soins spécialisé.

Par ailleurs, un suivi des prescriptions remboursées a été réalisé pour les dix-sept patients qui n'avaient désigné ni médecin ni pharmacien et n'avaient pas pris contact avec le médecin-conseil. Aucun remboursement n'a été retrouvé pour sept patients (six avaient quitté la circonscription de la caisse primaire, le septième était traité par *méthadone* en centre de soins spécialisé). Les dix autres sujets n'avaient pas modifié leur comportement quant au nomadisme médical et pharmaceutique et avaient toujours des posologies moyennes de BHD excessives.

DISCUSSION

1. Limites de l'étude

L'étude ne porte que sur des patients bénéficiaires du régime général d'assurance maladie, à l'exclusion des sections locales mutualistes ; on peut estimer que cette population correspond à 70 % des personnes couvertes par un régime d'assurance maladie.

Le taux de codage sur la période était de 97 %. L'étude dénombre les médicaments délivrés et non les médicaments réellement consommés par chaque patient (non utilisés, donnés, revendus, perdus). Ces données objectives permettent néanmoins d'approcher la consommation médicamenteuse effective des bénéficiaires.

Les caractéristiques des 1 617 patients identifiés sur une période de six mois sont conformes aux données de la littérature quant aux caractéristiques sociodémographiques décrites [8, 10-13].

La posologie quotidienne de 32 mg par jour de BHD a été choisie comme discriminante par le Comité de suivi de la substitution qui s'est appuyé sur les recommandations existantes et sur un accord professionnel émanant des intervenants libéraux et hospitaliers à ce Comité [14-16].

2. Modalités de suivi des patients

Un échantillon de vingt-sept patients a été retenu. La consommation de dix d'entre eux a été suivie après courrier ou rencontre individuelle et échanges avec le réseau médecin-pharmacien. Cette démarche, élaborée avec le Comité de suivi, a défini un mode incitatif de suivi du patient, ne prenant en compte que ceux qui avaient désigné médecin et pharmacien.

L'antériorité de la conduite addictive, les organisations pathologiques de la personnalité plus ou moins structurée, l'insertion socioprofessionnelle fragile ou absente (sortie de prison, déménagements répétés...), les difficultés de mise en évi-

(*) L'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale [9] prévoit que tout assuré bénéficiaire de soins continus d'une durée supérieure à six mois peut faire l'objet d'un examen spécial réalisé conjointement par le médecin traitant et le médecin-conseil. Un protocole thérapeutique est rédigé à l'issue de cet examen.

dence du mésusage ont amené les intervenants du Comité de suivi à privilégier cette approche incitative qui ne retient que dix patients sur vingt-sept.

Les patients suivis ont été contactés par courrier, le contact avec le réseau médecin-pharmacien a été établi en début de suivi par le médecin-conseil. Il n'y a pas eu d'examen systématique des patients au Service médical de l'assurance maladie, ni de recueil détaillé sur l'évolution clinique et leur insertion sociale et professionnelle. Ces éléments sont certes intéressants, cependant notre travail a surtout eu pour but de mettre en œuvre les modalités d'approche de ces patients, définies au cours du Comité de suivi de la substitution. Un autre élément important de notre action était d'informer, avec l'assentiment du Conseil de l'Ordre, médecins et pharmaciens souvent démunis face à des patients peu compliants et pratiquant éventuellement la revente des produits, étant donné l'importance des quantités de BHD délivrées à ces sujets.

En effet, lors des entretiens que nous avons eus avec ces professionnels, ceux-ci ont pu aborder les difficultés qu'ils rencontraient dans leur exercice : absence de visibilité quant au nomadisme et aux coprescriptions, possibilité d'associations médicamenteuses à risque par le patient, prescriptions de comprimés associées à des achats de seringues...

3. Le contexte des actions

S'appuyant sur l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale, le Service médical de l'assurance maladie, en demandant la désignation d'un tandem unique médecin-pharmacien, concourt à ce que le suivi des patients soit conforme aux recommandations de bonne pratique.

Cette procédure définit un cadre de soins pour le patient, et le rôle du médecin-conseil en conforte la mise en place.

Le cadre d'utilisation de la BHD prévoyait, lorsque celle-ci a été mise sur le marché en 1996, que ce médicament devait faciliter l'insertion des toxicomanes dans un processus thérapeutique qui faciliterait le suivi médical des pathologies associées à la toxicomanie [4, 5].

Notre démarche s'insère dans cet objectif en favorisant un engagement du patient dans un processus thérapeutique défini.

Cinq patients sur sept ont modifié de façon durable leur comportement, résultat faible au regard du travail engagé, mais dont le maintien sur la période de vingt-quatre mois de suivi est encourageant.

Le travail réalisé, en concertation avec le comité de suivi et le conseil de l'ordre qui y participe, a garanti pour les professionnels le respect du secret professionnel. Le partenariat avec prescripteurs et pharmaciens libéraux a été, au début du suivi, à

l'initiative du service médical de l'assurance maladie, puis l'échange s'est réellement développé.

Nos rencontres avec les professionnels de santé ont créé un climat propice à l'échange ; leur demande consistait surtout en un besoin d'information sur le comportement des patients, ce partage d'information contribuant à une amélioration de la prise en charge de ces derniers et à une meilleure organisation de la substitution.

La prise concomitante de benzodiazépines est dangereuse et préoccupante [17,18], le suivi a montré une disparition des prescriptions associées de *flunitrazépam* pour les cinq patients respectant leur engagement. Depuis ce travail, les contraintes liées à la prescription et à la délivrance du *flunitrazépam* (prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de quatorze jours, fractionnement des quantités délivrées à sept jours de traitement sauf mention contraire) devraient réduire le détournement d'usage. La place des benzodiazépines dans le traitement de substitution aux opiacés pose de nombreux problèmes aux médecins libéraux car ils doivent, d'une part, en prescrire lorsque l'état du patient le requiert et, d'autre part, ne pas induire ou entretenir de nouvelles pratiques toxicomaniaques par des prescriptions inadaptées [19].

La mise en place d'un réel partenariat entre les différents acteurs concernés par la toxicomanie et les traitements de substitution a montré son efficacité sur un échantillon de dix patients dont l'attitude a été durablement modifiée.

Le suivi des dix-sept patients n'ayant désigné ni médecin ni pharmacien montre pour dix d'entre eux une persistance de dose quotidienne supérieure ou égale à 32 mg.

Nous constatons deux évolutions différentes, selon que des actions d'information des professionnels avec la définition d'un protocole de soins ont été mises en œuvre ou non. Cette première expérience et les résultats constatés nous incitent à poursuivre cette démarche, voire à la compléter pour intervenir dans la prise en charge des patients toxicomanes traités par substitution lorsque la situation le requiert.

RÉFÉRENCES

1. Pequart C. Traitements de substitution par la buprénorphine : évaluations, risques et résultats. In : Traitements de substitution. Histoire. Étude pratique. Paris : L'Harmattan ; 2000, p. 79-106.
2. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. *Ann Med Interne* 2000 ; 151, suppl A : 27-32.

3. *Commission de la transparence. Avis de la commission préparatoire à l'arrêté du 30 janvier 1996 relatif à l'inscription du Subutex® sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Bull Officiel Ministère du Travail et des Affaires sociales 1996;9bis: 30-2.*
4. *Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés.*
5. *Maestracci N. Une nouvelle approche des conduites addictives. Rev Epidemiol Sante Publ 1999;47:393-6.*
6. *Ronflé E, Thirion X, Lapiere V et al. Substitution par le Subutex® : les 2/3 des patients sont observants. Une étude en médecine générale dans les Bouches-du-Rhône. Rev Prat Med Gen 2001;521:23-8.*
7. *Cholley D, Weill G. Traitements de substitution par buprénorphine haut dosage. Concours Med 1999;121:1552-5.*
8. *Seyer D, Dif D, Balthazard G, Sciortino V. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : les recommandations sont-elles suivies ? Thérapie 1998;53:349-54.*
9. *CNAMTS. Circulaire CABDIR n° 2/97 du 15 janvier 1997 relative à la mise en œuvre des dispositions de l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale portant sur le contrôle médical.*
10. *Duburcq A, Charpak Y, Blin P, Madec L. Suivi à 2 ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB (suivi pharmaco-épidémiologique du Subutex® en médecine de ville). Rev Epidemiol Sante Publ 2000;48:363-73.*
11. *Gainet JM, Cholley D, Weill G. Un réseau de soins évalue les résultats d'un programme de substitution par buprénorphine haut dosage. Rev Med Ass Maladie 2000;1:15-20.*
12. *Charpak Y, Bloch J, Donio V, Monaque C, Pirault S. Évolution de la prise en charge des toxicomanes, enquête auprès des médecins généralistes en 1998 et comparaison 1995-1998. Toxibase 1998,4.*
13. *Spoerry A, Mezzarobba F, Pougnet B, Thielly P. Pharmacodépendances en Béarn et Soule : une expérience de suivi au long cours. Rev Med Ass Maladie 1998;4:64-71.*
14. *Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992;267:2750-5.*
15. *Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence : a pilot study. Life Sci 1998;42,6:635-41.*
16. *Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stuhlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. Eur Addict Res 1998;4, suppl 1:3-7.*
17. *Tracqui A, Tournoud C, Flesch F et al. Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. Presse Med 1998;27:557-61.*
18. *Salvaggio J, Jacob C, Schmitt C, Orizet C, Ruel M, Lambert H. Consommation abusive de flunitrazépam par les toxicomanes aux opiacés. Ann Med Interne 2000;151, suppl A: 6-9.*
19. *Carpentier J. Accueillir et prendre soin d'un usager de drogues en médecine de ville. Paris : Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ; 2000.*