

## Un réseau de soins évalue les résultats d'un programme de substitution par buprénorphine-haut-dosage

### *Evaluation of the results of a drug-maintenance program with high-dose-buprenorphine by a health care network*

Gainet JM (\*), Cholley D (\*\*), Weill G (\*\*\*)

#### Résumé

Un réseau local de professionnels de santé, travaillant en étroite collaboration avec un médecin conseil de l'Assurance maladie, s'est constitué autour de la prise en charge de patients toxicomanes substitués par buprénorphine-haut-dosage (*Subutex*<sup>®</sup>).

Parmi eux, les huit médecins libéraux ont évalué leurs pratiques sur un échantillon de leurs patients ( $n = 85$ ) en analysant l'évolution de certains critères de juin 1997 à juin 1998.

Globalement, la situation sociale et l'état médical des patients sont améliorés ou stabilisés. Les praticiens veilleront à remédier aux carences en matière de soins dentaires qu'ils ont constatées dans un grand nombre de cas.

Cette démarche locale de santé publique démontre le rôle important que peuvent jouer des médecins généralistes impliqués et informés dans la prévention et les soins de proximité des patients toxicomanes traités par substitution.

**Rev Med Ass Maladie 2000;1:15-20**

*Mots clés* : toxicomanie ; réseau de soins ; buprénorphine ; traitement de substitution ; médecine générale.

#### Summary

A local network of health-care professionals, in collaboration with a physician from the medical service of French national health insurance, was constituted in order to study the care given to drug-addicted patients receiving high-dose buprenorphine drug maintenance (*Subutex*<sup>®</sup>).

The eight practicing physicians involved in the program evaluated their practices in samples of their own patients ( $n = 85$ ) by analyzing a number of different criteria from June 1997 to June 1998.

Overall, the social environment and general health of the patients studied improved or remained unchanged. Having observed a large number of dental problems in these patients, the physicians ordered appropriate follow-up dental care.

This local initiative in public health demonstrates the important role which can be played by involved general practitioners properly informed in the prevention and care required by drug-addicts treated with maintenance therapy.

**Rev Med Ass Maladie 2000;1:15-20**

*Key words* : drug addiction; buprenorphine; maintenance treatment; general practitioners.

(\*) Médecin-conseil, membre de l'Association mulhousienne du réseau de toxicomanie, Échelon local du service médical de Mulhouse (CNAMTS) 26, avenue Robert-Schumann B.P. 3289, 68065 Mulhouse cedex (pour correspondance).

(\*\*) Médecin-conseil chef de service Direction du service médical de la région Alsace-Moselle (CNAMTS).

(\*\*\*) Médecin-conseil régional Direction du service médical de la région Alsace-Moselle (CNAMTS).

## INTRODUCTION

Le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés a subi une évolution importante au travers de la promotion des programmes de substitution par le ministère chargé de la Santé.

Des recommandations précises accompagnaient la mise à disposition en février 1996 de la buprénorphine-haut-dosage afin de sensibiliser les professionnels de santé aux enjeux d'une prise en charge globale, psychologique, médicale et sociale des patients toxicomanes et de faciliter l'adhésion de ceux-ci à un processus thérapeutique [1, 2].

Région frontalière avec la Suisse et l'Allemagne, le Haut-Rhin est très impliqué dans les problèmes de toxicomanie avec un taux élevé d'interpellation pour usage et revente de drogues illicites ; en 1994, 159 interpellations pour 10 000 habitants ont été recensées dans le département pour une moyenne nationale de 90 pour 10 000 habitants [3].

Dès 1996, un réseau de soins s'est constitué à Mulhouse autour de la prise en charge des patients pharmacodépendants aux opiacés.

L'association mulhousienne du réseau de toxicomanie (AMRT) est composée de médecins et pharmaciens libéraux et d'un médecin-conseil du régime général de l'Assurance maladie qui en est le vice-président.

Au sein de cette association regroupant une vingtaine de professionnels de santé sont évoquées les expériences et difficultés de chacun, avec un objectif de qualité des soins dans le suivi médical et psychologique des patients substitués. Cette démarche s'inscrit dans le cadre des orientations de santé

publique préconisées par la tutelle ministérielle : l'association travaille en partenariat avec le comité de suivi départemental chargé de coordonner ces programmes et avec les médecins conseils de l'assurance maladie.

Les médecins et pharmaciens de l'AMRT ont dans un premier temps élaboré en commun un protocole de prise en charge des patients leur permettant d'harmoniser leur pratique.

Afin d'en évaluer les résultats et d'orienter leur réflexion et leur approche thérapeutique, ils ont réalisé la présente étude mesurant l'évolution de différents paramètres, cliniques, socioprofessionnels et thérapeutiques chez des patients suivis depuis plus d'un an.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### 1. Population étudiée

La population était constituée de 287 patients, traités par buprénorphine-haut-dosage (Subutex®), issus de la clientèle de huit médecins généralistes membres de l'ARMT, et volontaires pour participer à cette étude.

L'échantillon a été constitué par tirage au sort de 103 patients selon les modalités suivantes : 15 patients par clientèle de médecin et la totalité des patients lorsque la clientèle de patients substitués était inférieure à 15.

Ces 103 patients se répartissaient ainsi :

Tableau I  
Répartition par médecin des patients sous traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage

	Médecin 1	Médecin 2	Médecin 3	Médecin 4	Médecin 5	Médecin 6	Médecin 7	Médecin 8
Nombre de patients tirés au sort	15	15	15	15	15	6	12	10
Clientèle totale de patients substitués	99	70	43	24	23	6	12	10

Cette procédure d'échantillonnage a été effectuée par le service médical à partir des protocoles interrégimes d'examen spécial (PIRES) établis dans le cadre de l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale. En effet, pour chaque patient suivi depuis plus de six mois, la démarche thérapeutique est établie conjointement par le médecin traitant et le médecin-conseil. Le service médical de Mulhouse peut ainsi suivre, en étroite collaboration avec les médecins traitants, 863 patients eux-mêmes informés de cette démarche conjointe.

Sur les 103 patients retenus, 18 ont été exclus de l'étude pour les motifs suivants :

- raisons thérapeutiques (2 passages à la méthadone, 3 sevrages, 1 fin de prise en charge pour agressivité) ;
  - perdus de vue (8 perdus de vue, 1 déménagement, 1 incarcération) ;
  - durée de prise en charge insuffisante (2 inductions récentes du traitement substitutif).
- L'individu statistique est donc le patient ainsi sélectionné et l'échantillon comportait 85 patients.

### 2. Recueil des données

Un questionnaire renseigné par les huit médecins du réseau portait sur différents éléments issus de

l'examen clinique, de la connaissance des antécédents et du mode de vie des patients, des prescriptions établies.

Un questionnaire a été adressé aux pharmaciens de 36 officines différentes pour recueillir des informations sur le mode de délivrance du Subutex® et les délivrances associées (benzodiazépines, seringues).

Les informations ont été recueillies dans un premier temps en juin 1997 puis en juin 1998 afin de mesurer l'évolution des paramètres.

La saisie des données et leur traitement anonymisé ont été réalisés par le médecin-conseil (logiciels EPI-INFO et SPSS®). La procédure de l'enquête a respecté toutes les règles de confidentialité garantissant la protection des intéressés.

## RÉSULTATS

### 1. Caractéristiques socioprofessionnelles des patients

85 patients ont été inclus dans l'étude, 70 hommes et 15 femmes. L'âge moyen est de 31 ans avec des extrêmes de 19 ans et 41 ans.

La situation des patients au regard de leur couverture sociale est relativement stable :

- en 1997, 41 patients étaient assurés au régime général ou local contre 46 en 1998 ;
- 22 patients relevaient de l'aide médicale en 1997, 18 en 1998.

La situation professionnelle des patients a significativement progressé d'une année à l'autre : 10 patients ont retrouvé une activité professionnelle régulière, 6 patients sont sortis du dispositif du RMI, le nombre de chômeurs indemnisés est passé de 11 à 3.

Le mode d'hébergement des patients s'est amélioré puisque les trois patients connus comme étant sans domicile fixe en 1997 avaient trouvé un toit en 1998. La majorité d'entre eux vit en logement individuel, dix patients sont hébergés dans un foyer en 1998.

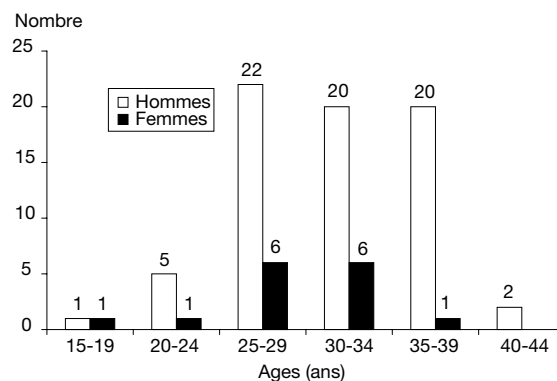


Figure 1. Traitement de substitution par Subutex®  
Répartition des patients selon le sexe et l'âge (n = 85).

On recense 16 cas d'incarcération dans les six mois précédant le bilan réalisé en juin 1998 contre 11 en 1997. Il faut toutefois préciser que les incarcérations pouvaient être programmées au cours de l'année antérieure.

### 2. Évolution de l'état clinique

L'état clinique des patients est évalué à partir de sept critères (état général, comportement, poids, état dentaire, état cutané, pratique d'injections, persistance de la toxicomanie). Certains de ces critères - l'état général, le comportement, la persistance de toxicomanies associées - relèvent de l'interrogatoire des patients par les praticiens. Les autres critères sont issus de l'examen clinique et permettent une appréciation plus objective de l'évolution des patients traités.

**État général** : le nombre de patients considérés en bon état général par les médecins augmente significativement : 65 en 1998 pour 50 en 1997.

**Comportement** : le nombre de patients agités ou agressifs (comportement apprécié par le médecin et par le pharmacien) est en diminution.

**Poids** : 12 patients ont gardé le même poids d'une année sur l'autre ; 16 patients ont perdu plus de 3 kilogrammes et 17 autres ont grossi dans la pro-

Tableau II  
Situation professionnelle des patients en 1997 et 1998

		Situation professionnelle en 1998					Total
		Travail régulier	Intérimaire	Chômage indemnisé	RMI	Sans profession	
Situation professionnelle en 1997	Travail régulier	17		1			18
	Intérimaire	4	10				15
	Chômage indemnisé	3	3	2	1	2	11
	RMI	4	2		22	1	30
	Sans profession		2		1	8	11
	Inconnue						
<b>TOTAL</b>		<b>28</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>24</b>	<b>11</b>	<b>85</b>

Tableau III  
État cutané des patients en 1997 et 1998

		Etat cutané 1998			Total
		Pas de lésion	Injection récente	Abcès récent	
État cutané 1997	Pas de lésion	53			53
	Injection récente	23	5	2	30
	Abcès récent				
<b>Total</b>		<b>76</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>83</b>

portion inverse. Un amaigrissement de 6 kilogrammes et plus est enregistré chez trois patients.

**État dentaire** : plus de 75 % des patients avaient, en 1997 comme en 1998, un état dentaire considéré comme mauvais.

**État cutané** : l'état cutané caractérisé par des traces d'injection récente ou des séquelles d'abcès s'est nettement amélioré après un an de prise en charge.

**Pratique de l'injection** : la notion d'injection intraveineuse, quel que soit le produit injecté (Subutex®, autres médicaments associés ou héroïne) résulte de la déclaration faite au médecin et de son examen clinique ; seuls 3 patients ont recours à cette pratique en 1998 (11 en 1997).

Les déclarations des pharmaciens interrogés quant à la délivrance de seringues chez les patients concernés apportent peu de renseignements car les seringues ont pu être fournies par d'autres officines ou par des programmes d'échange de seringues. Les pharmaciens ont répondu positivement à cette question dans 6 cas en 1997, dans 3 cas en 1998.

**Toxicomanie persistante** : la persistance d'une toxicomanie à l'héroïne est connue du médecin dans 5 cas en 1997 et 3 cas en 1998. Le nombre de non réponses ou de réponses inconnues est de 62 sur 85.

### 3. Traitement

#### 3.1. Posologie prescrite du Subutex®

La posologie moyenne en 1997 est de 8,35 mg/j  $\pm$  3,41 mg avec un minimum de 2 mg et un maximum de 16 mg par jour.

En 1998, la posologie moyenne est de 8,12 mg/j  $\pm$  3,84 mg avec un minimum de 2 mg et un maximum de 24 mg par jour.

La comparaison des moyennes entre 1997 et 1998 ne montre pas de différence significative.

Dans l'ensemble, il n'y a pas de modification de la posologie par individu d'une année sur l'autre.

#### 3.2. Mode de délivrance du Subutex®

La délivrance est :

- quotidienne (14 en 97 ; 4 en 98) ;
- hebdomadaire (31 en 97 ; 34 en 98) ;
- mensuelle (16 en 97 ; 23 en 98).

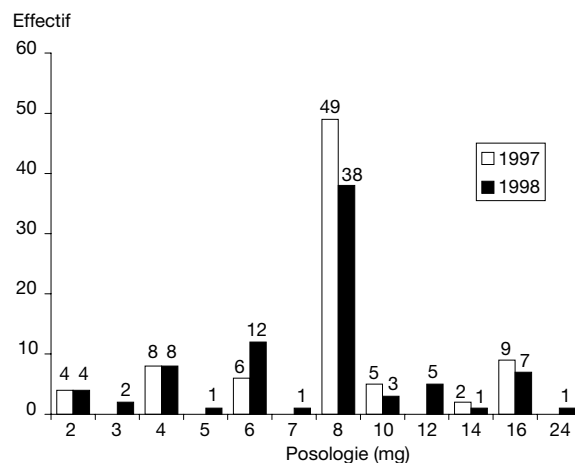


Figure 2. Évolution de la posologie du Subutex® entre 1997 et 1998

#### 3.3. Benzodiazépines associées

Douze médecins ont prescrit des benzodiazépines avec le traitement substitutif en 1997 ; cette pratique persistait chez 8 médecins en 1998.

Ne sont considérées ici que les prescriptions de benzodiazépines établies par le médecin prescripteur de Subutex®.

## DISCUSSION

### 1. Contexte et objectifs de l'étude

Les patients étudiés ne représentent que la clientèle de huit médecins libéraux participant à l'enquête et, à ce titre, le tirage aléatoire effectué par le médecin-conseil est une garantie d'objectivité vis-à-vis de leur inclusion.

Les constats de l'étude doivent être interprétés dans le contexte d'un réseau local qui souhaite évaluer les résultats de son action et orienter sa pratique vers une prise en charge adaptée des patients dont ils ont la responsabilité. Cette étude n'a pas la prétention d'appréhender tous les problèmes liés à la toxicomanie, le choix des critères initiaux d'évaluation [4] de l'état de santé des patients et des indicateurs de stabilité sociale et professionnelle se situe dans une perspective d'une prise en charge

au long cours, requérant une adhésion psychologique du patient, par des médecins libéraux qui veulent se donner les moyens de traiter la toxicomanie en maladie chronique.

Deux médecins participant à l'enquête ont une clientèle très importante de patients sous substitution (70 à 90 patients) ; le médecin généraliste est le premier acteur impliqué dans l'organisation du traitement de la toxicomanie [5, 6] ; le libre choix du médecin par le patient, le refus de certains médecins de soigner des toxicomanes peuvent aboutir à des clientèles très importantes de patients toxicomanes rendant difficile le suivi global que requièrent ces patients.

Par ailleurs, les patients étudiés bénéficient d'un suivi médical depuis plus d'un an ; ce suivi a été formalisé par un accord conjoint entre le médecin traitant et le médecin conseil de l'Assurance Maladie qui a eu un entretien avec le patient lorsqu'il l'estimait nécessaire ; il existe également une communication entre le prescripteur et le pharmacien qui va délivrer les produits. La prise en charge de ces patients est donc réalisée dans un contexte de réseau, par des professionnels impliqués et informés.

Le biais de recueil inhérent à toute enquête déclarative doit être évoqué ici, cependant, chaque praticien avait ici un intérêt personnel à évaluer les caractéristiques de ses patients avec objectivité ; il a pu toutefois être influencé dans le recueil de certaines données relevant d'une appréciation personnelle.

## 2. Données sociales et professionnelles

On constate, comme dans la plupart des observations, une prédominance du sexe masculin chez les sujets étudiés et un âge moyen proche de 30 ans [7, 8]. Leur situation professionnelle est nettement plus favorable puisque 53 % des patients ont une activité professionnelle en 1998 pour 39 % en 1997, alors que l'insertion des toxicomanes dans la vie active ne concernait que 28 % de ceux-ci en 1995 d'après les statistiques de l'Observatoire des drogues et toxicomanies [9]. Plus des trois quarts des patients disposent de ressources régulières, ce pourcentage est analogue dans certaines études portant sur des populations identiques [10].

L'amélioration de l'insertion professionnelle des patients rapportée ici milite en faveur de l'intérêt d'un suivi médical régulier dans les perspectives de resocialisation [11].

Le nombre de sujets incarcérés (13 %) dans la période de six mois précédant le recueil des données est conforme aux chiffres nationaux concernant les toxicomanes [12].

## 3. État clinique

L'amélioration de l'état général des patients constatée par le médecin traitant, qui examine réguliè-

rement son patient, lui prodigue un soutien psychologique, prescrit la thérapeutique de substitution, assure le traitement des affections intercurrentes, est un indicateur précieux des résultats d'une bonne prise en charge. Cette amélioration concerne 18 % des patients.

La stabilité du poids, donnée objective, confirme cette appréciation.

Les carences en matière de **soins dentaires**, qui concernent plus de 60 % des patients, traduisent une difficulté connue d'accès aux soins liée à des facteurs sociaux mais surtout culturels des sujets en situation de précarité et des toxicomanes [13, 14]. Les médecins de l'association en feront un objectif prioritaire dans leur projet de soins.

La poursuite de la pratique de l'injection intraveineuse a été appréciée d'une part par la déclaration des patients, et d'autre part confirmée par l'examen de l'état cutané ; la fiabilité du chiffre avancé est certaine.

Ainsi, 13 % des patients s'injectaient le produit en début d'enquête, ce taux est similaire dans les observations qui décrivent les modalités de consommation de buprénorphine [15].

La diminution constatée du nombre de toxicomanes qui poursuivent, sous traitement substitutif, la pratique de l'injection est significative : 11 sur 83 en 1997 pour 3 sur 83 en 1998.

L'administration orale ou sublinguale des traitements de substitution devrait permettre de supprimer les risques liés à l'utilisation de seringues. Cette pratique subsiste chez certains, soit en raison de la persistance de la consommation d'héroïne, soit pour obtenir un effet « flash » par l'injection de Subutex® dissous seul ou avec d'autres substances.

L'adhésion du patient à un programme de soins, son insertion sociale et professionnelle, la qualité de la relation qui s'établit entre le toxicomane et les soignants qui s'impliquent dans la démarche de substitution sont autant de facteurs qui donneront au toxicomane les moyens de sortir de l'usage de la drogue [16]. Cette démarche est longue et difficile, mais le constat noté dans cette étude témoigne de la qualité du travail réalisé par les membres du réseau et de leur implication.

## 4. Traitement

La dose d'équilibre des traitements de substitution est généralement atteinte avec des doses comprises entre 6 et 12 mg/j [17], ce que confirment les posologies prescrites chez les patients étudiés.

Les posologies sont stables d'une année à l'autre chez ces patients en phase de substitution depuis plus d'un an ; rappelons que trois patients ont été exclus *a priori* de l'enquête pour sevrage. La substitution est, en effet, un outil de régulation de l'addiction mais en rien une démarche de sevrage

dont le volontariat est un des éléments majeurs [18]. Les projets de soins évalués au travers des traitements prescrits sont en faveur d'un engagement réciproque de la personne dépendante et du médecin à ce projet ; en témoignent la réduction du nombre de patients ayant une coprescription de benzodiazépines et la réduction nette de la nécessité d'une délivrance quotidienne du produit.

Cependant, les prescriptions dont il est fait état ici ne concernant que celles qui sont établies par le médecin du réseau, elles ne tiennent pas compte de celles qui seraient éventuellement établies par d'autres prescripteurs. En effet, d'après un constat déjà réalisé par le service médical de l'Assurance maladie, 30 % des patients substitués dans le Haut-Rhin se procurent du Subutex® près d'autres prescripteurs, et 70 % consomment des produits pharmaceutiques émanant de médecins différents [19]. Par ailleurs, si les benzodiazépines sont parfois utiles [20] dans la prise en charge des toxicomanes, elles sont potentiellement dangereuses en association avec du Subutex® et peuvent être responsables d'intoxications mortelles [21, 22].

Cette évaluation réalisée par des professionnels de santé conforte les préconisations établies sur l'intérêt d'un travail en réseau dans la prise en charge de la toxicomanie. Elle leur permet d'orienter leur projet de soins vers la prise en charge des problèmes dentaires par exemple, et de poursuivre la démarche engagée.

L'intérêt de cette pratique en réseau, bien organisée et associant un médecin-conseil, est confirmée par les indicateurs statistiques de l'assurance maladie.

En effet, ces indicateurs mis en place depuis janvier 1998 et reproductibles permettent d'apprécier les posologies moyennes de Subutex® remboursées aux patients ainsi que le nomadisme médical et pharmaceutique. La circonscription de Mulhouse se caractérise par un taux de fidélisation du patient au médecin très importante et par des posologies consommées moyennes conformes aux recommandations dans la presque totalité des cas.

Confortés par cette première évaluation, les membres du réseau ont orienté, l'année suivante, leur travail commun vers d'autres préoccupations thérapeutiques telles que la prise en charge des affections virales associées.

*Cette étude a été réalisée avec la participation des médecins généralistes, membres de l'association mulhousienne du réseau de toxicomanie (AMRT) : Cohen-Seban F, Donas M, Gass J, Magnus R, Ludwig P, Onimus JM, Pecheur F, Silber M, Vogt P.*

*Les auteurs remercient les pharmaciens, membres de l'AMRT ou non, qui ont collaboré à ce travail.*

## RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Maestracci N. Une nouvelle approche des conduites addictives. *Rev Epidem Sante Publ* 1999;47:393-6.
3. Observatoire régional de la santé d'Alsace. La toxicomanie dans le Haut-Rhin. 1997 - Fiche 8-3.
4. Charpak Y. Critères d'évaluation des résultats des programmes de substitution pour les toxicomanes. *Ann Med Interne* 1994;145 (suppl. 3):69-70.
5. Afchain J. Toxicomanes et traitements de substitution. *Généralistes et toxicomanes. L'Information Psychiatrique* 1995;3:248-54.
6. Gruer L, Wilson P, Scott R, Elliott L, Macleod J, Harden K et al. General practitioner centred scheme for treatment of opiate dependent drug injectors in Glasgow. *BMJ* 1997;314:1730-5.
7. Millet P, Monnier B, Affaton MF, Campocasso J, Arditti J, Jouglard J. Etude des prescriptions de stupéfiants et spécialités à base de buprénorphine en région Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Thérapie* 1999;53:107-12.
8. Seyer D, Dijf C, Balthazard G, Sciortino V. Traitements de substitution par buprénorphine-haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ? *Thérapie* 1998;53:349-54.
9. Observatoire français des drogues et toxicomanes. Drogues et toxicomanies : répertoire des sources statistiques, édition 1997, Paris : OFDT, janvier 1998.
10. Carpentier J, Boisseau C, Charpak Y, Nory-Guillou F. Analyse de la file active des patients héroïnodépendants sous traitement suivis dans un cabinet de médecine générale. *Rev Prat Med Gen (Paris)* 1997;2, 375:22-6.
11. Déglon JJ. En quoi les pratiques de substitution favorisent-elles l'insertion sociale des toxicomanes ? *Ann Med Interne* 1994;145 (suppl. 3):100-1.
12. Charpak Y, Nory-Guillou F, Blin P, Monaque C. Suivi à 4 mois de 198 héroïnomanes par des médecins généralistes. *Rev Epidem Sante Publ* 1997;45:13-22.
13. Imbert F. Les inégalités de santé en Alsace. Actes de la Conférence régionale de santé d'Alsace - Strasbourg - 3 avril 1998.
14. Solal JF, Schneider MC. Toxicomanies et exclusion sociale. *Rev Prat (Paris)* 1996;46:1854-60.
15. Barrau K, Micallef J, Delarozière JC, Thirion X, San Marco JL. Traitements de substitution et mésusage. A propos de la dixième enquête OPPIDUM d'octobre 1998. *T.H.S. La Revue des addictions* 1999;1:4:30-4.
16. Coppel A. Pratiques de substitution en Europe et réduction des risques. *Ann Med Interne* 1994;145 (suppl. 3):73-4.
17. 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* n° 96/9 bis : 30-32.
18. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conférence de consensus : modalités de sevrage des toxicomanes dépendants des opiacés. 23-24 avril 1998.
19. Cholley D, Weill G. Traitements de substitution par buprénorphine-haut-dosage. *Concours Med* 1999;121,20:1552-5.
20. Poirier MF. Indications des benzodiazépines dans la prise en charge des toxicomanes. *Ann Med Interne* 1994;145 (suppl.3):52-3.
21. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépines : 6 décès. *Presse Med* 1997;28:1337-8.
22. Tracqui A, Fonmartin K, Kintz P, Géraud A, Doray, Cirimele V et al. Overdoses mortelles par opiacés et opioïdes expertisées à l'Institut de médecine légale de Strasbourg : à propos de 302 observations (1991-1997). *J Med Leg Dr Medical* 1999;42,1:3-10.