

GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Dans l'histoire française des traitements de substitution, le Temgésic a joué un rôle clé à un double titre. C'est principalement avec ce médicament contre la douleur que les médecins français se sont initiés aux traitements de substitution, et c'est encore avec ce médicament que s'ouvre le débat public. La buprénorphine, qui en est le principe actif, possède des propriétés agonistes (comme la morphine) et antagonistes (opposées à la morphine), qui en neutralisent certains effets. Doit-elle être classée comme un stupéfiant ou bien ses propriétés antagonistes doivent-elles être retenues, puisqu'elle n'a pas d'effets d'ivresse et aucun risque d'overdose ? En 1987, La France a renoncé à classer la buprénorphine dans la liste des stupéfiants. Le laboratoire Schering-Plough s'efforce de maintenir ce statut pour assurer l'accessibilité de ce médicament contre la douleur en médecine de ville. Le Dr Reisinger a expérimenté ce médicament dans le traitement de la dépendance aux opiacés avec des résultats intéressants, ce qui justifierait sa prescription. En 1990, le laboratoire est reçu par la Commission des stupéfiants, chargée du classement des psychotropes, le Temgésic n'est toujours pas classé dans la liste des stupéfiants. Une campagne est alors menée par les spécialistes en toxicomanie, qui obtiennent le classement du médicament dans la liste de stupéfiants en juillet 1991. La mesure est mise en œuvre en septembre 1992.

La buprénorphine est-elle un stupéfiant ?

Le Temgésic est un médicament contre la douleur mis sur le marché en France en 1987, dont le composant actif est la buprénorphine¹. D'un point de vue pharmacologique, c'est un « agoniste-antagoniste » ; en tant qu'agoniste, il agit comme la morphine et partage avec ce produit la capacité de soulager la douleur. Mais c'est aussi un antagoniste ; à ce titre, il neutralise certains effets des morphiniques, particulièrement l'euphorie et l'ivresse. Il n'a pas d'effets psychiques, autrement dit, il ne défonce pas. Il est réputé pour sa sécurité d'emploi, sa faible dépendance et son effet « plafond », c'est-à-dire qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses. Avantage supplémentaire, si les doses sont augmentées néanmoins, il n'y a pas de risque d'overdose. Les médecins hésitent d'autant moins à le prescrire que ce médicament n'exige pas le recours du carnet à souche, décision administrative qui atteste de sa faible dangerosité. Si le Temgésic n'était pas sur carnet à souche, c'était loin d'être le fruit du hasard. Une véritable guerre avait été menée sur le statut de ce médicament. La buprénorphine, qui en est le composant actif, devait-elle être assimilée aux morphiniques dont elle partage les propriétés analgésiques, ou bien les propriétés antagonistes devaient-elles être considérées comme déterminantes ? La question se pose dans tous les pays où le médicament est commercialisé et son avenir dépend de son statut. Lorsqu'il est assimilé à un narcotique, les médecins généralistes le prescrivent peu, voire pas du tout. Il dépend aussi de la forme, qui peut être injectable ou sublinguale – le comprimé est absorbé par voie orale, ce qui en facilite la prise hors de l'hôpital. Le médicament est mis au point en 1978 au Royaume-Uni par le laboratoire Reckitt et Coleman. Avant même qu'il ne soit commercialisé, la France avait choisi, comme les États-Unis, de mettre la buprénorphine sur le tableau B, c'est-à-dire sur la liste des stupéfiants. Le statut du médicament dépend de l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes, qui, en bonne gardienne de la santé publique, consacre son énergie à allonger la liste des substances prohibées². Une longue négociation commence. Reckitt et

1. La buprénorphine a été découverte au début des années soixante-dix ; c'est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes actifs de l'opium. On considère qu'il existe trois grandes classes de récepteurs aux opiacés, les récepteurs *mu*, les récepteurs *kappa* et les récepteurs *delta*. La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs *mu* et un antagoniste des récepteurs *kappa*, c'est-à-dire qu'elle bloque ces récepteurs ; elle empêche d'autres opiacés, héroïne ou méthadone, d'être actifs et elle a un effet plafond : l'augmentation des posologies ne s'accompagne pas d'une accentuation des effets.

2. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes succède depuis 1989 à la Commission interministérielle des stupéfiants, créée en 1930 en application de

Coleman renoncent à obtenir la forme sublinguale et ils sont même tentés de renoncer au marché français, mais en 1987 les autorités françaises acceptent de déclasser le médicament. Le Temgésic peut être prescrit selon les règles habituelles.

Cette nouvelle décision est cohérente avec les conclusions d'un rapport de l'OMS rédigé la même année³. La buprénorphine doit-elle faire l'objet d'un contrôle international ? Répondre à cette question, c'est évaluer l'intérêt thérapeutique du produit au regard des risques, et les conclusions du rapport sont sans ambiguïté : le médicament est aussi efficace que la morphine dans le traitement de la douleur mais, au contraire de la morphine, il offre une grande sécurité d'emploi grâce à ses propriétés antagonistes. La molécule recherchée depuis la morphinomanie était enfin découverte : elle offre tous les avantages de la morphine sans ses inconvénients, elle peut donc difficilement être transformée en drogue. Les espoirs qu'engendre cette nouvelle molécule sont résumés dans une citation, en première page du rapport de l'OMS : « La buprénorphine est le seul analgésique qui possède un degré suffisant d'activité agoniste pour provoquer un effet cliniquement souhaitable mais insuffisant pour être responsable d'une dépendance physique qui aboutirait à un état de besoin. »

Concernant les risques d'abus, le rapport rompt avec le ton alarmiste de rigueur habituellement. Bien que la dépendance ne soit pas attestée dans la littérature scientifique, des cas d'abus et de détournement vers le marché noir ont été signalés en Grande-Bretagne, en Allemagne de l'Ouest et en Nouvelle-Zélande⁴. Le rapport de l'OMS en conclut que la buprénorphine peut remplacer partiellement l'héroïne mais seulement lorsque l'héroïne fait défaut sur le marché ou qu'elle est de très mauvaise qualité. En termes de santé publique, ces détournements ne semblent pas présenter de graves dangers. Le risque d'overdose mortelle est écarté, à moins que le produit ne soit mêlé à d'autres. La revue des études scientifiques ne laisse pas de doute : les risques ne justifient pas le classement dans la catégorie des stupéfiants.

la convention internationale de Genève de 1925. Elle a pour mission de donner un avis sur le commerce et l'utilisation des stupéfiants. Voir CABALLERO F. et BISIQU Y., *Droit de la drogue*, Dalloz, 2000.

3. OMS, *Évaluation de la buprénorphine pour le contrôle international. Mise au point de l'OMS sur les agonistes-antagonistes*, rapport n° 8774, août 1987.

4. Sur l'usage abusif, le rapport de l'OMS cite une lettre de 1985 à *Lancet* par Strang, signalant des injections de buprénorphine à Manchester, un article de Roberson et Bucknall publié dans le *British Medical Journal* en 1986 sur l'injection à Édimbourg, une lettre au *Lancet* en 1987 sur l'injection à Glasgow et enfin une réponse de Harris en 1987 de Great Yarmouth signalant que la buprénorphine faisait l'objet d'une toxicomanie dans sa région depuis plusieurs années.

Le rapport de l'OMS fait état d'un autre développement de la molécule. Les caractéristiques des agonistes-antagonistes ont conduit quelques chercheurs à étudier la possibilité d'utiliser le médicament dans le traitement de la dépendance aux opiacés, sevrage ou maintenance. La première étude remonte à 1978, elle a été subventionnée par le NIDA et menée sous la direction du Dr Donald R. Jasinski. L'étude sur cinq anciens toxicomanes stabilisés à 8 mg montre que la buprénorphine peut remplacer l'héroïne ; les effets de sevrage après six semaines sont relativement bénins. Ces résultats prometteurs sont confirmés par d'autres études menées sur de petits échantillons, comme il se doit à cette étape de la recherche⁵.

En 1988, le laboratoire Schering-Plough acquiert la licence d'exploitation du Temgésic et le Dr Françoise Monchecourt est chargée de la vente de ce médicament contre la douleur. Elle construit soigneusement son dossier, propriétés pharmacologiques, avantages du médicament, modalités d'utilisation. Elle découvre la place misérable accordée au traitement de la douleur en France. Le travail est immense, il faut sensibiliser les médecins à la douleur de leurs patients, il faut aussi les former. Manier un agoniste-antagoniste exige des connaissances pharmacologiques de base qui font défaut. Les médecins prescrivent peu de morphiniques, maîtrisent mal les posologies et se hasardent à des associations dangereuses, avec des tranquillisants, les benzodiazépines, qu'ils prescrivent sans restriction, la douleur étant volontiers interprétée comme un signe d'anxiété. Pour que le médicament soit aisément maniable, le laboratoire doit obtenir l'aval de la Commission des stupéfiants pour la forme sublinguale, il doit surtout veiller à maintenir le statut du médicament, qui est condamné si le recours au carnet à souche est exigé. Or dès 1988, des cas de détournement du Temgésic sont signalés. Des toxicomanes s'injectent le médicament, ils n'ont d'ailleurs pas le choix puisque seule la forme injectable est commercialisée. Françoise Monchecourt mène l'enquête sur les risques d'abus et de détournement. Elle découvre les recherches menées aux États-Unis et se rend au NIDA, où elle rencontre les chercheurs⁶. Ceux-ci sont convaincus que la buprénorphine est un excellent candidat au traitement de la dépendance, mais les recherches n'ont

5. JASINSKI D. R., « Human Pharmacology and Abuse Potential of the Analgesic Buprenorphine », *Arch Gen Psychiatry*, 35, 1978, p. 501-516.

6. Sur les premières recherches, voir National Institute on Drug Abuse, *Buprenorphine, an Alternative Treatment for Opioid Dependence*, Research Monograph Series, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, 1992.

pas été développées. Le traitement des toxicomanes n'intéresse pas les pouvoirs publics. Pourquoi faudrait-il investir dans la recherche médicale alors que, durant toutes ces années, le toxicomane est considéré comme un délinquant ? Il n'intéresse pas davantage les laboratoires pharmaceutiques. La population des toxicomanes est trop restreinte et, en terme d'image, le traitement de la douleur doit impérativement être dissocié de la toxicomanie. Il n'y a donc pas eu de recherches cliniques mais Françoise Monchecourt découvre qu'en Belgique un praticien, psychiatre, le Dr Marc Reisinger, a publié un article en 1985 sur un suivi de trente patients⁷.

La recherche d'une méthode efficace de sevrage

Comme les médecins français, Marc Reisinger est à la recherche d'une méthode efficace de sevrage. Contrairement à l'indifférence ou à la logique punitive qui prévalait, il considère la dépendance aux opiacés comme une pathologie sévère méritant des recherches effectives. Marc procède comme il se doit en s'informant de la littérature scientifique, de l'évaluation des traitements à la découverte des récepteurs aux opiacés qui ont bouleversé la compréhension de la dépendance. En effet, le corps produit des substances analogues aux opiacés, les opioïdes endogènes, dont les endorphines, qui régulent la douleur et le stress. Lorsqu'on consomme de l'héroïne ou de la morphine régulièrement, le cerveau s'adapte, il modifie la production des substances endogènes, dont les endorphines, analogues aux drogues qui lui sont fournies en excès de l'extérieur. C'est tout le système plaisir/déplaisir qui est dérégulé. À l'arrêt de la consommation, l'équilibre des mécanismes producteurs et récepteurs des endorphines se rétablit très lentement. La souffrance, d'abord physique puis psychique, que ressent l'usager témoigne de ce dérèglement.

Marc Reisinger découvre aussi les travaux menés par les chercheurs américains sur la buprénorphine. Il est particulièrement attentif à certaines propriétés de la molécule découvertes lors des premières recherches. La buprénorphine neutralise les effets de l'héroïne et apparemment, elle réduit le désir d'en prendre, ou appétence. Dans une des études en double aveugle avec des héroïnomanes, les uns sous buprénorphine, les autres sous placebo, les sujets pouvaient choisir entre

7. REISINGER M., « Essai de traitement des héroïnomanes par la buprénorphine », *Psychotropes*, vol. II, 1985 ; « Buprenorphine, a New Treatment for Heroin Dependence », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 16, n° 3, 1985.

une petite somme d'argent ou une injection d'héroïne ; les deux tiers des sujets sous buprénorphine ont préféré l'argent, au contraire des héroïnomanes sous placebo. Si l'héroïne ne fait plus d'effet, si le désir d'héroïne est émoussé, les risques de rechute doivent être considérablement réduits. Pourquoi s'obstiner à prescrire des traitements dont on sait qu'ils échouent alors que la recherche ouvre de nouvelles pistes ?

En 1983, le Temgésic est mis sur le marché en Belgique et Marc Reisinger se décide à l'expérimenter, aux marges de la loi puisque ce médicament n'est pas destiné au traitement des toxicomanes. Entre novembre 1983 et août 1984, il prescrit de la buprénorphine à une trentaine d'héroïnomanes, qu'il sélectionne pour avoir les meilleures chances de succès. Il publie immédiatement ses résultats dans l'espoir de susciter un développement des recherches cliniques. À l'aune du sevrage, les résultats sont modestes mais néanmoins encourageants. Marc peut faire état de cinq sevrages réussis après six à huit mois de traitement, mais il relève surtout l'amélioration remarquable des patients en cours de traitement. Il y a aussi des abandons, un peu moins nombreux cependant que dans les traitements classiques. Bien que la publication de son article suscite peu de réactions, il s'enhardit. Un médecin peut difficilement refuser à un patient qui le lui demande un traitement dont il a pu constater les effets bénéfiques. À la fin de l'année 1986, Marc Reisinger a traité deux cents patients, avec un taux global de guérison, c'est-à-dire de sevrage, de 25 %, et le taux se monte à 57 % lorsque les patients suivent régulièrement le traitement. Un résultat remarquable au regard des quelque 90 % de rechute observées dans les cohortes américaines.

En 1988, lorsque Françoise Monchecourt le rencontre, Marc Reisinger est passé à une autre étape. L'urgence d'un traitement est redoublée par la menace du sida, et Reisinger suit de près les recherches internationales ignorées des Français. Il s'est aguerri dans le débat qu'il est contraint de mener avec les spécialistes comme avec l'ensemble du corps médical. Sans être formellement interdite en Belgique, la prescription est violemment mise en accusation. L'argumentaire est plus souvent juridico-moral que médical (« pas de drogue aux drogués »), mais Freud est souvent appelé en renfort. Au nom de l'orthodoxie, des psychothérapeutes refusent toute médication, qui, selon eux, ne peut que masquer le symptôme. C'est oublier que Freud lui-même n'a pas hésité à utiliser un médicament nouveau dans le traitement de la morphinomanie. Il s'agissait de la cocaïne, qu'il décrit d'abord comme « la découverte thérapeutique la plus importante de cette époque et le bénéfice que l'humanité en retirera sera tout simplement incalculable ». Enthousiaste, il entreprend de traiter

avec la cocaïne son ami, Ernst von Fleischl-Marxow, devenu dépendant de la morphine. Il y renonce rapidement : la cocaïne provoque un délire inquiétant⁸. Cet échec est fréquemment invoqué pour disqualifier tout recours aux médicaments psychotropes mais pour Marc, qu'une expérimentation échoue n'implique pas pour autant le renoncement à toute expérimentation. Au contraire de Freud, qui a toujours suivi attentivement les progrès des sciences expérimentales, nombre de psychothérapeutes ignorent les récents développements des neurosciences. Ils négligent la découverte des endorphines, ignorant qu'elle rend caduque la distinction entre « sevrage physique » et « sevrage psychique ».

Dans une première phase, les déséquilibres des systèmes neuro-naux engendrent une douleur aiguë ; dans la phase dite de « sevrage psychique », pour reprendre l'appellation habituelle, ces déséquilibres se traduisent par un état dépressif dont la base est physiologique. Malgré les échecs répétés, des psychothérapeutes s'obstinent à s'engager dans un travail psychanalytique durant la phase de sevrage psychique. Or l'état dépressif peut disparaître de lui-même et, si dépression originelle il y a, elle est redoublée par le déséquilibre des systèmes neuronaux. Pour que l'usager puisse affronter ses conflits intrapsychiques, il faut d'abord rétablir un équilibre suffisant. L'usager de drogues qui souhaite entreprendre une thérapie de type analytique doit d'abord régler les troubles liés aux drogues, à moins, comme les psychothérapeutes allaient en prendre conscience ultérieurement, qu'il ne soit stabilisé par un traitement de substitution⁹.

La restauration du système producteur d'endorphine prend un temps qu'il n'est pas possible de définir scientifiquement, mais la pratique montre que lorsqu'elle est avérée, la dépendance aux opiacés doit être traitée comme une maladie chronique, telle que « le diabète, l'hypothyroïdie ou la dépression » avec « la patience, l'attention et le respect » qui sont dus à tout patient. Il faut pouvoir traiter ces patients avec un médicament adapté qui ne soit pas injectable. Marc Reisinger lui-même a recours à une préparation pharmaceutique, et il convainc Françoise Monchecourt de l'utilité d'un médicament. Reste à convaincre le laboratoire et les autorités françaises.

Au cours de l'année 1989, Françoise Monchecourt contacte les médecins généralistes qui prescrivent du Temgésic. La plupart d'entre

8. De nombreux ouvrages évoquent cette tentative de traitement. Pour les relations de Freud et de la cocaïne, voir EYGUESSIER P., *Comment Freud devint drogué*, Navarin Éditeurs, Bibliothèque des Analytica, 1983.

9. REISINGER M., *Arrêter l'héroïne*, Complexe, Bruxelles, 1990.

eux pratiquent ces prescriptions de façon purement empirique, souvent dans la culpabilité et toujours dans l'isolement. Chacun fait sa cuisine selon ses objectifs et ses croyances, selon les relations qu'il a tissées avec les usagers. Il faut confronter les expériences, développer des recherches cliniques, d'autant que ces prescriptions sauvages suscitent la colère des spécialistes. Des rumeurs circulent sur le détournement du médicament. Habituellement, lorsque des cas de détournement d'un médicament sont signalés, la Commission nationale répond presque toujours par le classement du médicament sur le tableau des stupéfiants. Le carnet à souche menace. Françoise Monchecourt prend les devants et sollicite d'être entendue par la Commission nationale des stupéfiants. Ces messieurs n'ont jamais reçu de laboratoire, elle obtient néanmoins une audience en octobre 1989. Son premier objectif est de maintenir le classement de la buprénorphine dans le tableau C des médicaments. Elle veut aussi obtenir le comprimé sublingual, pour faciliter le traitement de la douleur mais surtout pour éviter le recours obligatoire à l'injection lorsque le médicament est prescrit à des héroïnomanes ou même lorsqu'il est détourné. Face au sida, il s'agit là d'une urgence. Elle veut enfin expliquer la raison des détournements : la buprénorphine peut être utile dans le traitement de la dépendance.

Elle invite à l'audience trois médecins, le Dr Conseiller, chef de clinique anesthésiste-réanimateur, le Dr Poulain, cancérologue, et enfin le Dr Reisinger. Les douleurs postopératoires sont une des indications du Temgésic et le Dr Conseiller fait état des tracasseries administratives qui font obstacle à l'accessibilité des médicaments sous carnet à souche à l'hôpital. Il faut solliciter l'infirmière, qui doit appeler la surveillante, qui doit ouvrir l'armoire aux stupéfiants puis remplir les différents bordereaux ; la signature du médecin est exigée sur chacun des exemplaires et les bordereaux doivent être conservés pendant trois ans. « Vous craignez de perturber votre surveillante ? » interroge sournoisement un de ces messieurs tandis que la docte assemblée s'esclaffe. Les invités ne se laissent pas démonter et poursuivent leur démonstration. Marc Reisinger présente à son tour le bilan de son expérience. Il y a bien là une piste à explorer. Le Pr Lagier, pharmacien et président de la Commission des stupéfiants, se montre intéressé par la possibilité d'un médicament pour les toxicomanes. L'argumentaire scientifique l'emporte. Le Temgésic n'est pas un stupéfiant, il n'y a donc pas de nécessité à imposer le carnet à souche et le comprimé sublingual est obtenu. Il est commercialisé en 1990. Pendant deux ans, les usagers de drogues n'auront connu que la forme injectable.

Reste à développer un médicament pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Le développement d'un médicament passe par

différentes étapes, strictement formalisées dans trois phases. En 1990, les études de phase I, qui déterminent la tolérance du médicament, ont été menées aux États-Unis ; la phase II doit évaluer l'efficacité du produit, la posologie et les meilleures modalités d'administration. Il existait bien quelques études qui attestaient de la fiabilité, toxicité et posologie de la molécule, encore fallait-il en faire la synthèse. Il manquait des études sur les modalités d'administration ; celle qui avait été testée aux États-Unis était dissoute dans une boisson alcoolisée. Ce qui faisait défaut sans discussion étaient les études de phase III, c'est-à-dire les études cliniques qui doivent permettre d'évaluer le rapport bénéfice-risque, soit une évaluation des effets thérapeutiques et des effets indésirables¹⁰. L'Agence du médicament prend contact avec le laboratoire, les recherches dites « de développement », trop coûteuses pour la recherche publique, sont toujours menées par des laboratoires pharmaceutiques. Le laboratoire tente de résister : ce médicament pour toxicomanes ne lui dit rien qui vaille. Un conflit avec les autorités françaises pouvant être préjudiciable, il accepte de subventionner une étude de phase II. Mieux vaut prendre le temps. Encore faut-il convaincre des services hospitaliers de s'engager dans l'aventure.

À Grenoble et à Bayonne, deux médecins hospitaliers prescrivent du Temgésic depuis 1988¹¹. De l'expérience de Grenoble, je sais seulement que les médecins ont vu surgir des toxicomanes inconnus, et en nombre. La peur du débordement a contraint l'hôpital à refermer ses portes. L'expérience a été enterrée. Elle aurait pu donner une mesure des besoins, mais à l'époque on ne parle pas encore de besoins. À Bayonne, le Dr Daulouède est plus prudent. Il commence à prescrire du laudanum¹² à quelques patients puis se décide à prescrire également du Temgésic. L'hôpital de Bayonne dépend du service du Pr Tignol, à Bordeaux. Cette équipe est la seule en France qui se réclame des sciences expérimentales dans le traitement de la dépendance. En 1990, elle a voulu ouvrir un programme méthadone. Leur projet a été refusé au nom de l'éthique du soin. L'équipe de Bordeaux

10. Le principe de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est de garantir les malades contre l'utilisation de médicaments qui ne répondraient pas à des critères suffisants d'efficacité thérapeutique, de sécurité d'emploi et de qualité de fabrication (définition donnée par Patrick Courtois, Direction de la pharmacie et du médicament).

11. DAULOUÈDE J.-P. et TIGOL J., *L'Expérience d'utilisation de la buprénorphine à Bayonne*, colloque Toxicomanie, hépatites, sida, Saint-Tropez, 1993.

12. Le laudanum (« celui qu'on loue ») est une macération d'opium, de safran, de cannelle, de girofle et de vin ou alcool. Il a une très longue histoire d'usage et d'abus ; aux XVIII^e et XIX^e siècles, il a connu une vogue particulière en Angleterre mais était aussi apprécié par les Français. Baudelaire a été un de ces consommateurs.

est suspecte : elle ne partage pas le refus des traitements comportementalistes, elle est sous influence américaine. Or pour les spécialistes français, le « modèle américain » conduit à adopter des thérapies attentatoires aux droits de l'Homme. De fait, l'équipe a noué des liens avec le Pr O'Brien, un psychiatre américain qui a été amené à traiter des vétérans de la guerre du Vietnam. Le Pr O'Brien est persuadé que la buprénorphine est un bon candidat pour le traitement de la dépendance¹³.

Si le Dr Daulouède a rompu avec l'approche psychodynamique française, il n'a pas pour autant adopté la théorie médicale des Dr Dole et Nyswander, qui fait de la toxicomanie une maladie chronique. Comme tous les Français, il est à la recherche d'une méthode de sevrage qui, il en est persuadé, doit être indolore pour être efficace. C'est aussi ce que recherche le Pr Gentillini à l'hôpital de la Salpêtrière. Dans ce service des maladies infectieuses, les patients les plus chaotiques sont les toxicomanes. Or les risques de contamination hétérosexuelle font de ces patients de « véritables bombes épidémiologiques ». Aucun suivi régulier n'est possible tant qu'ils vivent dans la délinquance et la marginalité ; il faut donc les sevrer. Un staff est organisé sur la buprénorphine par le Dr Edel, psychiatre. Par l'entremise du Dr Gourarier, alors jeune interne, le Dr Reisinger est invité au staff de l'hôpital. Sa présentation est convaincante. Le service accepte de s'engager dans une étude de phase II avec quatre autres hôpitaux, Grenoble, Nancy, Bordeaux et Bayonne. Le traitement est commencé à l'hôpital durant cinq jours avec maintien des doses, puis il est prévu un sevrage ambulatoire sur vingt-huit jours en doses dégressives. Seule la première étape de l'étude est menée à terme. Du moins confirme-t-elle que la buprénorphine peut se substituer à l'héroïne, mais les patients se perdent pendant la phase de sevrage dégressif.

13. AURIACOMBE M., O'BRIEN C. et TIGNOL J., « La buprénorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes, Conférence interuniversitaire », *Ann. Med. In.*, vol. 14, supplément n° 3, novembre 1994.