



## **TROISIÈMES ATELIERS DE PHARMACODÉPENDANCE**

**Biarritz – 27/28 octobre 2003**

**Compte-rendu de l'atelier 1-a**

### **"Utilisation criminelle des médicaments Prévention : pré-requis pour l'enregistrement"**

**Coordination : Pascale Jolliet, Chrystel Jouan-Flahault**

**Secrétariat : Joëlle Micallef, Vincent Pradel**

**et les membres de l'atelier :**

**Sylvie Bergé, Laurent Berthelon, Aticka Chennoufi, Sylvie Cismondo, Sylvie Favrelière, Jean-Paul Hervé, Georges Lagier, Maryse Lapeyre-Mestre, Alyne Regnier-Zerbib, Thierry-Michel Soto, Marie-Thérèse Thévenot, Jean-Louis Verrière**

*Remarque préalable* : il est souhaité que les débats portent sur les problématiques d'enregistrement et de réévaluation.

#### **I. Quelles phases concernées en pré-AMM ou quelles études dans un objectif de réévaluation**

##### **1.a – Expérimentation animale**

- **Objectif :** identifier chez l'animal les effets psychoactifs participant à la soumission chimique de certaines substances et médicaments.
- **Constat :** très peu de données et en particulier pas de modèles expérimentaux spécifiques.

Chez l'animal, il semble qu'il n'y ait pas de modèle expérimental hormis peut-être le syndrome de Kluver-Bucy du nom de ses auteurs (Réf 1) décrivant des primates apprivoisés suite à une lobectomie temporale.

- A faire :
  - travaux de pharmacologie fondamentale pour mettre en évidence des modèles prédictifs extrapolables à l'homme
  - le projet pourrait être mené dans le cadre des travaux ICH (International Conference of Harmonization)
  - recherche bibliographique poussée

### **1.b - Phase I**

- Objectif : mettre en évidence; chez le volontaire sain, les effets psychiques utilisés dans un but de soumission criminelle, à savoir :
  - une sédation,
  - une augmentation de l'endormissement,
  - une amnésie,
  - une désinhibition, une impulsivité, une prise de risque exagérée,
  - une modification des émotions,
  - une suggestibilité, une passivité, une manipulation possible,
  - une modification des stratégies de défense,
  - éventuellement des propriétés de myorelaxation.

- Constat :

Chez l'homme, il existe déjà des tests validés évaluant les effets sédatifs, amnésiants ou désinhibiteurs des produits. Pour ces différents aspects, il existe à la fois des mesures objectives mais également des mesures subjectives d'auto-évaluation.

La mesure du temps de réaction a été utilisée dans de très nombreuses études pour mesurer les effets sédatifs induits par des molécules administrées à des sujets sains comme les benzodiazépines (Réf 2), la kétamine (Réf 3) ou la L-Dopa (Réf 4). D'autres mesures sont possibles comme par exemple le test itératif des latences d'endormissement consistant à réaliser 5 siestes de 20 minutes espacées toutes les 2 heures (avec appareillage EEG) afin de documenter la propension à s'endormir dans des conditions favorisantes. Ce test est utilisé en pratique clinique pour diagnostiquer une narcolepsie. Il a été également utilisé pour évaluer les effets sur la vigilance des agonistes dopaminergiques administrés à des sujets sains (Réf 5). D'autres tests sont également disponibles comme la mesure de la fréquence critique de fusion ou encore la mesure de la latence lors de tâches saccadiques au cours de tests oculomoteurs. Il est toujours intéressant d'adjoindre à ces tests, des mesures permettant de mesurer la perception qu'a le sujet de son état de vigilance. Pour cela, il existe des échelles d'auto-évaluation. L'une des plus connue et utilisée est celle de Ian Hindmarch évaluant les effets sur la vigilance à l'aide de 5 EAV (moins fatigué-plus fatigué ; plus somnolent-moins somnolent ; moins vaseux-plus vaseux, plus en forme-moins en forme ; moins énergique-plus énergique) (Réf 6).

L'étude des effets mnésiques peut être réalisée à l'aide de tests d'empan numérique, de rappel et reconnaissance d'images, de listes de mots (avec rappel immédiat et différée), du test des mots couplés (sub-test de la WAIS) ou encore du test de la tour de Toronto. Ces différents tests ont montré leur sensibilité au changement et notamment aux effets des médicaments et présentent également comme avantage d'être disponibles en plusieurs versions parallèles permettant d'une part d'utiliser une version lors de la sélection des sujets mais également de minimiser l'effet de l'apprentissage (lors de l'utilisation de ce test à différents temps au cours de la journée par exemple).

Concernant l'effet désinhibiteur, des tests mesurant l'impulsivité sont possibles comme le test Go-No Go ou le test IMT-DMT mis au point par Dougherty (Houston, Texas). Une évaluation préalable du profil "impulsif" du sujet est nécessaire et possible grâce à une échelle d'impulsivité (BIS: Barratt Impulsivity Scale) ou encore une échelle sur la prise de risque (EVAR) (Réf 7), ces deux échelles étant validées en langue française.

Un autre aspect qui semble intéressant à évaluer est celui des perturbations de la sphère émotionnelle induites par les médicaments. De telles évaluations sont possibles même si elles peuvent sembler initialement complexe. Une des méthodes mise au point par Pierre Philippot (Université de Louvain en Belgique) est d'étudier les réponses émotionnelles neurovégétatives (PA, FC, réponse électrodermale) et subjectives à des extraits de films capables d'induire des émotions différenciées (peur, colère, tristesse, joie, dégoût, état neutre) chez la plupart des volontaires testés (Réf 8). Les réponses émotionnelles sont recueillies grâce au DES d'Izard permettant au sujet de coter sur des échelles analogiques ses émotions selon 10 émotions distinctes. Une autre méthode également disponible est celle évaluant la reconnaissance des émotions. Cette méthode semble pertinente dans la mesure où les victimes de soumissions chimiques rapportent une non reconnaissance des menaces de danger. Parmi les épreuves de reconnaissance d'émotions faciales, les photographies d'Ekman sont certainement les mieux validées (Réf 9).

Enfin une autre méthode qui semble intéressante à utiliser est celle de la suggestibilité (manipulation du patient) puisqu'il semble que les benzodiazépines la modifient. Il serait intéressant de vérifier si un tel test est validé. Si tel n'était pas le cas, il semble pertinent de le faire.

➤ A faire :

- travailler sur la standardisation des tests,
- là encore, une approche internationale (ICH) serait utile

### **1.c – Phase II**

- Objectif : prendre en compte le profil du sujet et notamment son statut vis à vis des symptômes d'anxiété.
- A faire : mener des études de phase II répondant à cet objectif, soit en individualisant deux groupes de patients différant quant au critère d'anxiété, soit en ajustant les résultats sur ce critère.

### **1.d – Etudes de pharmacocinétique**

- Objectif : explorer le profil pharmacocinétique des molécules susceptibles d'être utilisées pour la soumission chimique.
- Constat : les études réalisées actuellement en vue d'un enregistrement sont suffisantes (passage de la barrière hémato-encéphalique, durée et délai d'action).

### **1.e – Association avec l'alcool**

- Objectif : identifier le rôle de l'alcool dans les phénomènes de soumission, en association avec les médicaments.
- Constat :
  - le rôle propre de l'alcool a été, à ce jour peu évalué,
  - son rôle, en association, est lui aussi mal connu.
- A faire :
  - systématiser les études cliniques d'association à la prise d'alcool,
  - travaux de modélisation sur le rôle de l'alcool,
  - travaux sur le rôle éventuel des produits dits "masquants" (boissons énergétiques par exemple).

## **I. Molécules concernées**

### **2.a – Médicaments à usage humain**

- Benzodiazépines et apparentés,
- Barbituriques,
- Carbamates,
- Antihistaminiques,
- Neuroleptiques,
- Opiacés,
- Antidépresseurs SSRI,
- Atropiniques,
- Anesthésiques (incluant la prémédication),

- Anti-hypertenseurs centraux,
- Stéroïdes.

## **2.b – Médicaments vétérinaires**

- Kétamine

## **2.c – Autres**

- Alcool,
- Cannabis,
- Cocaïne,
- Amphétamines.

## **II. Solutions galéniques**

### **3.a – Quelques propositions de modifications**

- augmenter l'amertume,
- ajouter des colorants,
- utiliser des traceurs,
- augmenter la taille, la dureté,
- ajouter des agents odorants,
- ajouter des agents moussants,
- ajouter des gélifiants,
- diminuer la dose unitaire.

### **3.b – Mais toujours garder à l'esprit**

- qu'il s'agit de médicaments destinés à soigner
- et donc que la modification introduite pour éviter des soumissions ne doit pas se faire aux dépens du rapport bénéfice/risque du produit et notamment :
  - de sa biodisponibilité,
  - de ses propriétés de conservation,
  - de l'observance.

### **3.c – Propositions d'ordre réglementaire**

Il est proposé que toute amélioration d'ordre galénique destinée à éviter les phénomènes de soumission soit prise en compte par les autorités compétentes dans l'évaluation du service médical rendu par le médicament et la fixation de son prix.

## I. Soumission chimique et risque hospitalier

Il est demandé que le risque de soumission chimique lié à l'utilisation d'anesthésiques et de sédatifs, dans le cadre des soins hospitaliers, soit pris en compte dans la gestion globale des risques hospitaliers.

## II. Conclusions

- Les participants à l'atelier sont invités à enrichir la réflexion en recueillant auprès des experts avec lesquels ils sont en contact, des informations complémentaires :
  - informations relatives aux médicaments vétérinaires,
  - travaux effectués sur le rôle de l'alcool,
  - guidelines en cours d'élaboration au sein de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) :
    - en pré-clinique,
    - en pharmacodynamie.

### *Références*

- 1- H. Klüver and P.C. Bucy, An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to 'psychic blindness'. J. Psychol. 5 (1938), pp. 33-54.
- 2- Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, Jouve E, Bruguerolle B, Alquier C, Blin O. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. Fundamental and Clinical Pharmacology 2001 Jun ; 15(3) : 209-216
- 3- Guillermain Y, Micallef J, Possamaï CA, Blin O, Hasbroucq T. NMDA receptors and information processing : Human choice reaction time under a subanesthetic dose of ketamine. Neurosciences Letter 2001
- 4- Andreu N, Chalé JJ, Sénard JM, Thalamas C, Montastruc JL, Rascol O. L-Dopa induced sedation : a double blind cross over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers. Clinical Neuropharmacology 1999;22:15-23.
- 5- Ferreira JJ, Galitzky M, Thalamas C, Tiberge M, Montastruc JL, Sampaio C, Rascol O. Effect of ropinirole on sleep onset: a randomized, placebo-controlled study in healthy volunteers. Neurology 2002;58(3):460-2.
- 6- Hindmarch I, Gudgeon AC. Effects of clobazam and lorazepam on aspects of psychomotor performances and car handling ability. Br J Clin Pharmacol 1980;10:145-50.
- 7- Sicard B, Jouve E, Blin O, Mathieu C. Construction and validation of visual analogue scale for risk assessment. Encephale. 1999 Nov-Dec;25(6):622-9.
- 8 - Garcia C, Micallef J, Dubreuil D, Philippot P, Jouve E, Blin O. Effects of lorazepam on emotional reactivity, performance and vigilance in subjects of high and low anxiety. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2000, 2 : 226-233.
- 9- Eric Fakra, Pauline Delaveau, Joëlle Micallef, Daniel Dassa, Daniel Bailly, Jean Naudin, Christophe Lançon, Jean Michel Azorin, Olivier Blin. Induction des Emotions : stimuli et paramètres psychophysiologiques (soumis à Encéphale, 2003).