
Intérêt de l'approche galénique

La réflexion sur la galénique d'un médicament en développement doit intégrer deux dimensions : la prévention du mésusage et la prévention de la pharmacodépendance.

Mésusage, pharmacodépendance et galénique

La galénique peut influencer sur l'induction de la dépendance via des paramètres principalement pharmacocinétiques et, sur les mésusages, via des paramètres de limitation des détournements.

Galénique

La galénique recouvre l'étude des formes d'administration des médicaments. La préparation du médicament qui a quitté le cadre artisanal de l'officine, est devenue industrielle et acquiert un haut degré de complexité et de sophistication. On retient aujourd'hui pour la pharmacie galénique une définition centrée sur la préparation, la conservation et la présentation des médicaments, impliquant la conception de leurs formes, leur biodisponibilité et leur conditionnement.

Mésusage

Il s'agit d'une utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionné à l'article R. 5121-21 du Code de la santé publique. Dans cette communication, nous ne nous attacherons pas aux mésusages à finalité thérapeutique, mais au mésusage correspondant au détournement, à savoir l'utilisation en dehors de la norme de l'usage dans une finalité autre que celle qui était prévue.

Pharmacodépendance

La pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer la ou les substances en cause et leur recherche permanente :

l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

La pharmacodépendance entraîne souvent des mésusages (utilisation hors de l'indication thérapeutique, injection de formes orales...).

Problèmes identifiés

Deux grands types de problèmes peuvent être identifiés : l'apparition d'une pharmacodépendance lors d'une utilisation thérapeutique (dans ce cadre, la galénique joue un rôle via des paramètres pharmacocinétiques) ; les mésusages ou détournements d'usage qui peuvent être une conséquence de la pharmacodépendance ou s'inscrire dans le cadre d'un usage récréatif.

Plusieurs modalités de détournement pour lesquelles les propriétés galéniques jouent un rôle primordial ont été identifiées par les autorités de santé :

- la recherche d'effets positifs par l'utilisation d'un médicament psychoactif hors de sa voie d'administration normale. Ce détournement, qui constitue un comportement de transgression, est souvent une conséquence dommageable de la dépendance avec recherche d'un effet plus rapide ou plus intense (Cone, 2006). Cette recherche d'effets positifs peut aussi se manifester chez des patients qui vont consommer leurs opiacés d'une manière différente de la prescription (augmentation des doses...) (Raffa et Pergolizzi, 2010) ;
- la soumission chimique correspondant à l'administration à autrui à des fins criminelles ou délictuelles d'un ou plusieurs produits psychoactifs à l'insu de la victime ou sous la menace ;
- les médicaments vendus comme étant de l'ecstasy en raison de l'attractivité de leurs logos.

Qu'il s'agisse de la soumission chimique ou du détournement de la voie d'administration, les usagers vont altérer les formes orales solides (comprimés) en les écrasant (étape indispensable pour le sniff, l'injection, la soumission chimique), en les dissolvant (injection et soumission chimique) et en gérant la viscosité de la solution obtenue (problématique surtout pour l'injection où les volumes sont faibles).

Développements galéniques : une nécessité

Il est aujourd'hui nécessaire de considérer le développement de formes pharmaceutiques offrant une meilleure sécurité sur le plan galénique. Une meilleure prise en charge du traitement de la douleur s'est accompagnée d'une augmentation des prescriptions d'opiacés. Leur utilisation s'est développée non seulement dans le traitement des douleurs cancéreuses mais également dans celui des diverses douleurs chroniques. Tout traitement chronique

expose à un risque d'abus et/ou de dépendance (Ruan et coll., 2010 ; Schneider et coll., 2010 ; Webster et coll., 2009).

Les risques de détournement des médicaments, notamment en utilisant la voie injectable, sont très élevés dans la population des usagers de drogues. Pour éviter cette forme de mésusage, des formes galéniques innovantes sont attendues (Webster et coll., 2009).

Différentes stratégies sont utilisées pour développer de nouvelles formes galéniques.

Ralentir le délai d'apparition et l'effet de pic

La vitesse d'apparition des effets centraux et l'effet de pic (Compton et Volkow, 2006) sont des paramètres capitaux : les effets de renforcement sont en effet proportionnels à la vitesse d'apparition.

Limitation de la fréquence des prises

Des prises fréquentes potentialisent les effets de renforcement. Les médicaments de substitution des pharmacodépendances sont formulés pour éviter les pics plasmatiques répétés (buprénorphine haut dosage, patch nicotinique).

La durée d'action constitue également un paramètre important : une courte durée d'action sera associée à un renforcement et davantage à l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Pour des propriétés pharmacologiques identiques, les médicaments présentant un délai d'action rapide et une courte durée d'action sont associés à un potentiel d'abus plus élevé que ceux ayant un délai et une durée d'action plus longs (McColl et Sellers, 2006).

Modification du délai d'action

Les propriétés pharmacocinétiques d'une substance psychoactive sont déterminantes dans le développement de la pharmacodépendance et le mésusage éventuel qui en résulte. La vitesse d'absorption, le passage de la barrière hémato-encéphalique, et le délai d'action vont influencer sur le développement de la dépendance (Mansbach et Moore, 2006).

Une apparition rapide de l'effet et une concentration maximale (C_{max}) élevée vont favoriser les effets de récompense, et par conséquent l'abus et la pharmacodépendance (Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009).

Un coefficient d'attractivité AQ (*abuse quotient*) a même été proposé pour les opiacés : $AQ = C_{max}/T_{max}^{238}$, selon lequel une C_{max} élevée et un temps court pour atteindre ce pic de concentration rendaient le médicament plus attractif et davantage susceptible d'abus (Raffa et Pergolizzi, 2010).

238. T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{max}

Une solution pour limiter le potentiel de dépendance réside dans le développement de formes à libération prolongée. Cependant, la commercialisation de ces formes plus dosées à libération prolongée permet, en cas de mésusage, d'en extraire une plus grande quantité de principe actif. Ainsi, dans ce cas, limiter le potentiel de dépendance reviendrait à favoriser le développement de formes plus propices au détournement (GAO, 2003 ; Webster, 2009).

L'approche cinétique est intéressante uniquement si la spécialité est formulée pour résister à son extraction, son écrasement ou toute modification pouvant être entreprise pour modifier sa forme pharmaceutique initiale.

Développement de prodrogues

Les prodrogues sont des substances pharmacologiques qui sont administrées sous une forme inactive (ou très peu active) ; elles nécessitent une transformation enzymatique pour obtenir le principe actif (Katz, 2008 ; Webster, 2009 ; Wick, 2009).

L'intérêt des prodrogues ne se limite pas à ralentir le délai d'action : si les enzymes nécessaires à la transformation sont intestinales, on peut facilement imaginer que cette transformation n'aura pas lieu en cas de mésusage par voie intraveineuse ou sniff. De plus, si les enzymes sont présentes en faible quantité, on dispose d'un moyen de régulation limitant la quantité de principe actif (Webster, 2009). Des prodrogues d'opioïdes ou d'amphétamines sont en développement aux États-Unis. Le Vyvanse®, dextroamphétamine conjuguée avec la L-Lysine, indiqué pour le traitement du TDAH (trouble déficit de l'attention/hyperactivité), est commercialisé aux États-Unis.

Limiter l'escalade des doses

Aux États-Unis, la première mesure prise pour enrayer les consommations abusives et réduire le développement de la dépendance à la morphine a été, en 1914, de limiter les doses des préparations contenant des opiacés (*Harrison Narcotic Act*, ou loi Harrison, sur la régulation de l'importation, la fabrication, la distribution et la prescription des opiacés).

Certaines formulations galéniques posent le problème de doses restantes après la prise par le patient. Par exemple, la dose résiduelle dans les patches de fentanyl après utilisation reste létale (Tharp et coll., 2004) ; elle représente, selon les prescriptions, entre 28 et 84 % de la dose initiale (Marquardt et coll., 1995).

Le problème de la dose est complexe : elle dépend du patient visé (adulte, enfant), de l'indication, de la libération immédiate ou non. Il est acquis qu'augmenter la dose d'un principe actif doté d'un potentiel de dépendance tend à augmenter le risque. L'évaluation du potentiel d'abus nécessite de disposer de données sur la biodisponibilité. Une faible biodisponibilité peut

être liée à un premier passage hépatique important ou une mauvaise résorption. Dans les deux cas, la dose unitaire du médicament devra être augmentée (Mansbach et Moore, 2006), ce qui majore le risque en cas de détournement de la voie d'usage.

Prévenir le mésusage qui augmente les effets subjectifs

Différentes stratégies ont été développées pour limiter les effets renforçants et les risques de détournement.

Ajout de substances dissuasives ou barrières chimiques

Ces formulations contiennent des substances pharmacologiques ajoutées, afin de réduire le plaisir ressenti lorsque la formulation est chimiquement ou physiquement altérée à la recherche d'effets psychiques positifs. Deux techniques ont été utilisées : l'ajout d'un antagoniste rendant inactif le principe actif ou l'ajout d'une substance aversive qui entraîne des effets désagréables lors de l'utilisation de doses suprathérapeutiques (Webster et coll., 2009).

Dans la première stratégie, des molécules antagonistes du principe actif sont ajoutées à la formulation dans le but de réduire les effets renforçants d'un médicament qui pourraient être provoqués lorsque celui-ci est pris en excès ou par une voie d'administration autre que celle indiquée. L'antagoniste se libère uniquement si l'intégrité du comprimé est altérée, par écrasement, par dissolution, ou tout autre mode d'extraction possible. En 2010, cela concernait uniquement les antagonistes des opiacés, comme la naloxone ou la naltrexone (Coleman et coll., 2005 ; Webster, 2009 ; Wick, 2009 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Ruan et coll., 2010 ; Webster et Fine, 2010).

Dans la seconde stratégie, l'ajout de substances aversives provoque des effets indésirables si l'utilisateur utilise la spécialité écrasée ou en excès (Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009 ; Schneider et coll., 2010 ; Webster et Fine, 2010). Pris dans les indications prévues par l'AMM, l'agent aversif reste séquestré dans la formulation et ne produit normalement pas ses effets désagréables. L'Acurox® (oxycodone coformulée avec de la niacine) est en attente d'AMM aux États-Unis.

Prévenir le détournement des formes orales ou barrières physiques

Ces formulations présentent des barrières physiques au détournement afin d'empêcher l'extraction du principe actif par tout moyen physique ou chimique (Coleman et coll., 2005 ; Katz, 2008 ; Webster, 2009 ; Webster et coll., 2009 ; Wick, 2009 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Webster et Fine, 2010).

De nouvelles technologies sophistiquées de comprimés matriciels (Marinol®, Oxycontin®, Remoxy®, Rexista®, COL003, COL172), telles la technologie DETERx ou Securel, ont été développées ainsi que des comprimés réservoirs (Concerta®), technologie OROS® push-pull.

Ce type de formulation est intéressant dans la problématique du détournement car il permet d'avoir un effet cinétique retard associé à une forme pharmaceutique difficile à écraser ou à extraire. C'est la technologie qui a été retenue par Alza corp. pour la formulation de l'hydromorphone (analgésique opioïde), actuellement en phase III et connue sous le nom de JournistaTM dans l'Union Européenne et d'ExalgoTM aux États-Unis (Webster et coll., 2009).

Inclusion d'excipient

L'approche d'inclusion consiste à ajouter un excipient afin d'alerter une victime potentielle dans le cas de la soumission chimique, ou bien afin de limiter l'extraction chimique du médicament. Les molécules ajoutées peuvent être des gélifiants, des colorants...

Réduire l'accès au mésusage

Afin de limiter le mésusage, il est parfois possible d'envisager le développement de formes galéniques différentes, par exemple l'utilisation de patches au lieu des comprimés car l'extraction du principe actif est rendue plus difficile (Sellers et coll., 2006 ; Katz, 2008).

Évaluation galénique

Un des points clés de ces développements est l'évaluation du bénéfice de ces nouvelles formes pharmaceutiques en ce qui concerne la réduction du risque d'abus ou de mésusage.

Réglementation générale de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments

L'évaluation du potentiel d'abus des médicaments ne fait pas partie intégrante des phases exigées dans les essais cliniques lors de la demande de commercialisation d'un médicament (AMM) en Europe. En revanche, aux États-Unis, une évaluation du risque d'abus et de dépendance doit être menée avant commercialisation des médicaments agissant sur le système nerveux central (*Code of Federal Regulations, Title 21, Part 314.50*) (Mansbach et coll., 2003).

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié plusieurs versions du « *Draft Guidelines for Abuse Liability Assessment* », qui décrit l'évaluation du potentiel d'abus des substances psychoactives (Balster et Bigelow, 2003).

Au Canada, a été publiée en 2007 une « ligne directrice » (outil administratif n'ayant pas force de loi) sur l'évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central, décrivant les études

cliniques nécessaires à l'évaluation du potentiel d'abus des nouveaux médicaments, ou des médicaments en cours de réévaluation (Autorité du ministère de la santé Canadien, 2007).

À l'heure actuelle, les autorités européennes commencent à prendre en compte la problématique de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments au cours de leur développement. L'agence européenne du médicament, l'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*), a diffusé en 2006 des recommandations²³⁹ sur la mise en place d'études précliniques (chez l'animal) visant à évaluer le potentiel d'abus des médicaments.

Problématique spécifique de l'approche galénique et absence de standard

Aux États-Unis, la « *Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs* » du *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) a proposé en 2010 de considérer la solubilité de la molécule active ainsi que son aptitude à être extraite et suggère des essais cliniques chez l'Homme.

Au Canada, la ligne directrice de 2007 propose l'étude des caractéristiques physicochimiques du produit susceptibles d'augmenter la possibilité des abus par voie injectable ou pulmonaire ; elle recommande des études *in vitro* sur l'extractabilité et des essais cliniques chez l'Homme.

En revanche, il n'existe aucune recommandation spécifique en Europe.

On ne dispose donc à l'heure actuelle que de grands principes (Wright et coll., 2006 ; Webster et coll., 2009).

Études *in vitro*

Ces études visent à évaluer dans quelle mesure il est possible de « trafiquer » la formulation. Le détournement des formes pharmaceutiques est en général réalisé dans le but d'augmenter les effets subjectifs ressentis par le sujet ou d'obtenir une action plus rapide (Cone, 2006 ; McColl et Sellers, 2006).

En 2005, le *College on Problems of Drug Dependence* (CPDD, États-Unis) a organisé une conférence sur la formulation des médicaments et le potentiel d'abus (Anonyme, 2006 ; Grudzinskas et coll., 2006 ; Schuster, 2006). Pour estimer la résistance au mésusage, des publications décrivent des procédures de simulation de l'écrasement, des dissolutions...

Solubilité

L'évaluation de la solubilité du médicament dans différents solvants est fondamentale. Il serait nécessaire de disposer de protocoles standardisés (Mansbach et Moore, 2006).

239. EMA. Guideline on the Non clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. EMA/CHMP/SWP/94227/2004. March 2006

Injectabilité

Le caractère « injectable » pour un toxicomane ne correspond pas à la définition d'un médicament injectable : il s'agit pour les usagers de drogues d'une solution qui a un aspect acceptable et qui puisse passer dans une aiguille. Il n'y a évidemment aucune recommandation pour tester cette propriété d'injectabilité.

À titre d'exemple, l'équipe australienne d'Allaham et coll. (2004) propose un appareil composé d'un moteur relié à une seringue de taille standard renfermée dans une chambre thermostatée pour s'affranchir des variations de température pouvant influencer sur la viscosité de la formulation. Cet appareil est chargé de mesurer la force à appliquer au piston de la seringue afin que son contenu puisse être aspiré dans le corps de la seringue (« seringabilité ») ou libéré par l'aiguille (injectabilité).

Extractability Rating System (ERS)

Certains auteurs ont essayé de standardiser l'évaluation de l'extractabilité des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques (Katz et coll., 2006). Si les travaux se réfèrent aux opioïdes, ces publications posent les bases de méthodologies intéressantes qui pourraient être appliquées à d'autres substances psychoactives.

Dans cette méthode, l'extraction est caractérisée par sa facilité, la pureté de l'extrait obtenu, l'efficacité de l'extraction (pourcentage extrait) et la puissance de l'extraction (nombre de doses contenues dans l'extrait). Les techniques d'extraction sont classées en quatre catégories : extraction par de simples manipulations physiques, extraction par une étape chimique unique, extraction nécessitant plusieurs étapes chimiques et extraction par des techniques complexes.

Après avoir effectué une batterie de tests d'extractabilité du principe actif dans différents solvants et avoir établi les caractéristiques des extraits obtenus, un score est attribué en fonction de la probabilité d'abus pour chaque voie. Ce score va de 1 (très improbable) à 5 (très probable).

Il est nécessaire de standardiser l'évaluation *in vitro* de la résistance physique au détournement et de l'extractabilité du principe actif (Katz et coll., 2007).

Déteçtabilité

Olsen et collaborateurs ont mené une étude afin d'évaluer la concentration, le goût et l'aspect de 9 médicaments sédatifs introduits sans mélanger dans du Coca-ColaTM ou de l'alcool. Cette étude évoque la possibilité d'anticiper le risque d'utilisation criminelle des médicaments en vérifiant l'alerte potentielle de la victime. Elle pose aussi la problématique importante suivante : qui va tester afin d'évaluer la déteçtabilité (Olsen et coll., 2005) ?

Relation prix/consommation

Il est important de considérer l'évaluation des usagers abuseurs. Il existe des études qui décrivent la relation entre la consommation et le « coût » de la substance sous forme d'une courbe : la résistance au trafic fait partie du « coût » (Hursh et coll., 2005). La consommation du produit est inversement proportionnelle à son prix. Le coût est mesuré en fonction des efforts nécessaires pour transformer la forme pharmaceutique en une forme abusable (nombre d'étapes, difficultés d'extraction, équipement spécial, prix et énergie dépensée...). Il serait important de valider et de standardiser la réalisation d'études utilisant ces modèles économiques.

Développement d'échelles d'évaluation

Wright et coll. (2006) ont décrit une échelle permettant de classer les formes pharmaceutiques en fonction de la facilité avec laquelle il est possible de les trafiquer. Cette échelle de résistance au mésusage classe les formes pharmaceutiques dans 7 niveaux allant de « *no preparation needed for abuse* » à « *resistant to re-manufacture* ».

Butler et coll. (2006) ont développé et validé une échelle permettant d'évaluer l'attractivité des différentes formes pharmaceutiques d'opioïdes pour les usagers abuseurs. Les 17 items de cette échelle ont été sélectionnés en collaboration avec des usagers abuseurs. Les auteurs affirment que cette échelle pourrait être utilisée pour évaluer l'attractivité des nouvelles formes pharmaceutiques non encore commercialisées (Butler et coll., 2006). Cette échelle a été utilisée par les auteurs pour évaluer en pré-marketing le potentiel d'attractivité du Remoxy®, un analgésique opiacé (Butler et coll., 2010).

Principes d'évaluation du potentiel d'abus chez l'Homme

Dans le développement d'un médicament et afin d'obtenir l'AMM, il faut montrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament lors de son utilisation. Pour les formes pharmaceutiques avec ajout d'antagoniste, il est nécessaire de montrer que celui-ci n'est pas libéré. Il n'y a pas d'étude évaluant un éventuel syndrome de sevrage chez des consommateurs d'opiacés qui manipuleraient ces formes pharmaceutiques avec ajout d'antagoniste (Ruan, 2011). En revanche, dans la littérature, un syndrome de sevrage ou une impression de mauvaise expérience lors d'une utilisation détournée de ces formes avec ajout d'antagoniste sont rapportés (Alho et coll., 2007 ; Jang et coll., 2010 ; Ruan et coll., 2010).

Les essais évaluant les effets aigus de différentes doses de substances chez des usagers récréatifs sont considérés aujourd'hui comme le « *gold standard* » en matière d'évaluation initiale du potentiel d'abus des substances (Schoedel et Sellers, 2008). Ils permettent de prédire la probabilité d'abus d'une substance par des sujets abuseurs, et le risque de *deal* et de vente dans la rue. Toutefois, ils ne permettent pas de déterminer dans quelle mesure les patients recevant la

substance pour des raisons thérapeutiques sont susceptibles de présenter un abus ou un mésusage (Griffiths et coll., 2003 ; McColl et Sellers, 2006).

Les études évaluant l'abus chez l'Homme sont réalisées relativement tard dans le développement du médicament, lorsque la dose est fixée, et les principaux effets indésirables connus (Mansbach et coll., 2003).

Ce type d'étude a été réalisé à des fins de comparaison de formulations galéniques ; par exemple pour le méthylphénidate à libération immédiate et la forme à libération prolongée, une différence significative dans les effets subjectifs ressentis a été mise en évidence (Parasrampur et coll., 2007a et b). Des études de « *drug liking* » ont été menées chez des sujets utilisateurs récréatifs de substances psychoactives qui tendent à montrer une réduction des effets subjectifs, en particulier de l'euphorie, avec des comprimés écrasés du produit Embeda® (combinaison morphine/naltrexone). Une étude chez des usagers occasionnels récréatifs par voie intraveineuse a été menée : elle comparait les effets d'injection de morphine seule et de morphine associée à de la naltrexone afin de simuler au mieux l'injection d'Embeda® ; 71 % des patients ont décrit une diminution de l'euphorie lors de l'injection de l'association (Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Ruan, 2011).

L'apport de ce type d'étude dans l'évaluation du potentiel d'abus des nouvelles formes galéniques est aujourd'hui discuté, principalement parce qu'on ne laisse pas les usagers « trafiquer » eux-mêmes leur formulation dans ces tests (Comer et coll., 2008).

En 2010 a été publiée la première étude prospective (Comer et coll., 2010) comparant la buprénorphine intraveineuse, le mélange buprénorphine/naloxone *versus* héroïne et placebo chez 12 sujets sous traitement de substitution aux opiacés par buprénorphine. Cet essai montre que l'association buprénorphine/naloxone engendre moins fréquemment d'auto-administration ; le « *drug-liking* » et le désir de reprendre le produit étaient aussi plus faibles avec l'association et les sujets seraient prêts à payer l'association beaucoup moins chère que l'héroïne ou la buprénorphine seule.

Implication française importante

Rôle et implication de l'Afssaps dans l'évaluation de la résistance au détournement des médicaments

Actions au niveau national

En février 1997, un groupe de travail sur la soumission chimique a été créé par l'Afssaps. La réflexion menée a conduit à la rédaction d'un rapport adressé au

été chargée de piloter un groupe interministériel afin de proposer des mesures d'information et de prévention sur le risque d'usage criminel des médicaments.

À la demande de ce groupe de travail, une première enquête nationale sur l'usage criminel des produits psychoactifs a été menée entre 1998 et 2002.

L'Afssaps a décidé en 2003 la mise en place d'une enquête prospective de suivi des cas de soumission chimique afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas survenant en France.

En 2001, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une benzodiazépine sous forme de gouttes buvables et a proposé l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments impliqués dans la soumission chimique. En 2004, la CNSP a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une forme de comprimé effervescent de zolpidem.

En octobre 2005, aux Quatrièmes Ateliers de Pharmacodépendance à Biarritz, une table ronde a permis d'initier pour la première fois, une réflexion avec l'industrie pharmaceutique sur les mesures galéniques à appliquer pour limiter le risque de détournement de certains médicaments.

En 2007, sur proposition de la CNSP, le Directeur général de l'Afssaps a décidé la création du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments », rattaché à la Commission d'AMM.

La même année (2007), l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a émis des recommandations afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à mettre au point des méthodes permettant de déceler la présence de médicaments dans les boissons ou les aliments, pour prévenir les agressions sexuelles.

Actions aux niveaux européen et international

En septembre 2008, à l'occasion de la Présidence Française de l'Union Européenne, l'Afssaps a organisé une conférence afin de présenter les données récentes sur la soumission chimique et les mesures de prise en charge des victimes et de prévention à des experts concernés par ce champ au niveau européen.

En 2009, sous l'impulsion de la France et de l'Argentine, la Commission des stupéfiants de l'ONU a adopté une résolution portant sur l'utilisation des techniques pharmaceutiques pour lutter contre les agressions sexuelles facilitées par la drogue.

En 2010, la Commission des Stupéfiants de l'ONU a adopté une deuxième résolution, initiée par l'Afssaps et présentée par l'Union Européenne, relative à la coopération internationale pour lutter contre l'administration à l'insu de

la victime de substances psychoactives à des fins criminelles. Le dispositif prévoit notamment l'examen par les États de recommandations galéniques pour l'industrie pharmaceutique destinées à prévenir le détournement des médicaments.

En juillet 2010, conformément aux objectifs de la résolution, l'Organe International de Lutte Contre les Stupéfiants (OICS) a adressé un questionnaire à l'ensemble des États Membres afin de collecter des informations sur la soumission chimique et le cas échéant, les actions ayant été mises en œuvre dans les différents pays. L'Afssaps a ainsi transmis à l'OICS et l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC), les résultats des enquêtes relatives à la Soumission chimique et le protocole de l'enquête, ainsi que les recommandations galéniques relatives à la soumission chimique élaborées par le groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement » et validées au niveau national par l'Afssaps et le LEEM (les entreprises du médicament).

Travaux du Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments »

Le Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » a élaboré trois projets de recommandations galéniques.

Recommandations relatives à la soumission chimique

Le champ d'application de ces recommandations concerne en priorité les médicaments en développement pour lesquels un risque d'usage à des fins de soumission chimique a été identifié, ainsi que les médicaments commercialisés pour lesquels un usage détourné à des fins de soumission chimique a été montré. Ces recommandations ont été validées au niveau national par l'Afssaps par le biais de ses différentes Commissions (Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et Commission d'AMM) et de ses différents groupes de travail (Comité technique des CEIP et Groupe Pharmaceutique) et par le LEEM.

Recommandations relatives aux intoxications accidentelles

Ces recommandations visent à limiter les intoxications accidentelles chez l'enfant. Ce projet de recommandations a été accueilli favorablement par le Comité d'Orientation Pédiatrique (COP) de l'Afssaps. Il sera soumis à la Commission d'AMM puis au LEEM avant d'être proposé également à l'EMEA.

Recommandations relatives au détournement de la voie d'administration

Ces recommandations sont en cours d'élaboration par le groupe de travail. Elles seront adoptées au niveau national selon le même processus que pour les deux autres projets de recommandations.

Étude sur la galénique intitulée : « Élaboration et validation d'un référentiel permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance au détournement des médicaments sur le plan galénique »

L'Afssaps a financé en 2010 une étude en pharmacotechnie. Cette étude a débuté en janvier 2010 et devrait se terminer fin 2011.

L'objectif principal de cette étude est l'élaboration et la validation d'un référentiel permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance au détournement des médicaments destinés à une administration par voie orale. Ce référentiel permettra d'assortir les recommandations galéniques visant à limiter le détournement des médicaments « sensibles ».

Les résultats de cette étude seront présentés aux différents groupes de travail et Commissions compétents (Groupe pharmaceutique, Commission d'AMM et Commission nationale de la Pharmacopée) et au LEEM avant d'être soumis au niveau européen au Conseil de l'Europe afin d'inscrire à la Pharmacopée européenne, le prototype, les tests pharmacotechniques à réaliser et l'échelle de résistance au détournement.

Caroline Victorri-Vigneau

Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

BIBLIOGRAPHIE

ALHO H, SINCLAIR D, VUORI E, HOLOPAINEN A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 2007, **88** : 75-78

ALLAHAM A, STEWART P, MARRIOTT J, MAINWARING DE. Flow and injection characteristics of pharmaceutical parenteral formulations using a micro-capillary rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* 2004, **270** : 139-148

ANONYME. Impact of Drug Formulation on Abuse Liability, Safety and Regulatory Decisions. Proceedings and abstracts of a conference, Bethesda, Maryland, USA, April 2005. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S1-S89

AUTORITÉ DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ CANADIEN. Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central. 2007. Consulté sur le site de la FDA le 1^{er} mai 2010. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfbdgpsa/pdf/prodpharma/abuse_liability_abusif_usage_clin-fra.pdf.

BALSTER RL, BIGELOW GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** : S13-S40

BUTLER SF, BENOIT C, BUDMAN SH, FERNANDEZ KC, MCCORMICK C, et coll. Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers. *Harm Reduct J* 2006, **3** : 5

BUTLER SF, BLACK R, SERRANO JMG, FOLENSBEE L, CHANG A, KATZ N. Estimating attractiveness for abuse of a not-yet-marketed "abuse-deterrent" prescription opioid formulation. *Pain Med* 2010, **11** : 81-91

COLEMAN JJ, BENSINGER PB, GOLD MS, SMITH DE, BIANCHI RP, DUPONT RL. Can drug design inhibit abuse? *J Psychoactive Drugs* 2005, **37** : 343-362

COMER SD, ASHWORTH JB, FOLTIN RW, JOHANSON CE, ZACNY JP, et coll. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications. *Drug and Alcohol Dependence* 2008, **96** : 1-15

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

COMPTON WM, VOLKOW ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S4-7

CONE EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **83** : S31-S39

GAO (GENERAL ACCOUNTING OFFICE). Oxycontin abuse and diversion and efforts to address the problem. Report to congressional requesters. 2003

GRIFFITHS RR, BIGELOW GE, ATOR NA. Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** (suppl 3) : S41-54

GRUDZINSKAS C, BALSTER RL, GORODETZKYC WC, GRIFFITHS RR, HENNINGFIELD JE, et coll. Impact of formulation on the abuse liability, safety and regulation of medications: the expert panel report. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S77-82

HURSH SR, GALUSKA CM, WINGER G, WOODS JH. The economics of drug abuse: a quantitative assessment of drug demand. *Mol Interv* 2005, **5** : 20-28

JANG DH, ROHE JC, HOFFMAN RS, NELSON LS. Severe opioid withdrawal due to misuse of new combined morphine and naltrexone product (Embeda). *Ann Emerg Med* 2010, **55** : 303-304

KATZ N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream? *Curr Rheumatol Rep* 2008, **10** : 11-18

KATZ NP, BUSE DC, BUDMAN SH, WING VENUTI S, FERNANDEZ KC, et coll. Development and preliminary experience with an ease of extractability rating system for prescription opioids. *Drug Dev Ind Pharm* 2006, **32** : 727-746

KATZ NP, ADAMS EH, CHILCOAT H, COLUCCI RD, COMER SD, et coll. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations. *Clin J Pain* 2007, **23** : 648-660

MANSBACH RS, MOORE RA JR. Formulation considerations for the development of medications with abuse potential. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S15-S22

MANSBACH RS, FELTNER DE, GOLD LH, SCHNOLL SH. Incorporating the assessment of abuse liability into the drug discovery and development process. *Drug Alcohol Depend* 2003, **70** (suppl 13) : S73-85

MARQUARDT KA, THARRATT RS, MUSALLAM NA. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Ann Pharmacother* 1995, **29** : 969-971

MCCOLL S, SELLERS EM. Research design strategies to evaluate the impact of formulations on abuse liability. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S52-S62

OLSEN V, GUSTAVSEN I, BRAMNESS JG, HASVOLD I, KARINEN R, CHRISTOPHERSEN AS, MØRLAND J. The concentrations, appearance and taste of nine sedating drugs dissolved in four different beverages. *Forensic Sci Int* 2005, **151** (2-3) : 171-175

PARASRAMPURIA DA, SCHOEDEL KA, SCHULLER R, GU J, CICCONE P, SILBER SA, SELLERS EM. Assessment of pharmacokinetics and pharmacodynamic effects related to abuse potential of a unique oral osmotic-controlled extended-release methylphenidate formulation in humans. *J Clin Pharmacol* 2007a, **47** : 1476-1488

PARASRAMPURIA DA, SCHOEDEL KA, SCHULLER R, SILBER SA, CICCONE PE, GU J, SELLERS EM. Do formulation differences alter abuse liability of methylphenidate? A placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study in recreational drug users. *J Clin Psychopharmacol* 2007b, **27** : 459-467

RAFFA RB, PERGOLIZZI JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **70** : 1657-1675

RUAN X. Sustained-release morphine sulfate with sequestered naltrexone for moderate to severe pain: a new opioid analgesic formulation and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2011, **12** : 999-1001

RUAN X, CHEN T, GUDIN J, COUCH JP, CHIRAVURI S. Acute opioid withdrawal precipitated by ingestion of crushed embeda (morphine extended release with sequestered naltrexone): case report and the focused review of the literature. *J Opioid Manag* 2010, **6** : 300-303

SCHNEIDER JP, MATTHEWS M, JAMISON RN. Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? *CNS Drugs* 2010, **24** : 805-810

SCHOEDEL KA, SELLERS EM. Assessing abuse liability during drug development: changing standards and expectations. *Clin Pharmacol Ther* 2008, **83** : 622-626

SCHUSTER CR. History and current perspectives on the use of drug formulations to decrease the abuse of prescription drugs. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** (suppl 1) : S8-14

SELLERS EM, SCHULLER R, ROMACH MK, HORBAY GL. Relative abuse potential of opioid formulations in Canada: a structured field study. *J Opioid Manag* 2006, **2** : 219-227

THARP AM, WINECKER RE, WINSTON DC. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches. *Am J Forensic Med Pathol* 2004, **25** : 178-181

WEBSTER LR. Update on abuse-resistant and abuse-deterrent approaches to opioid formulations. *Pain Med* 2009, **10** (suppl 2) : S124-S133

WEBSTER LR, FINE PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain* 2010, **11** : 602-611

WEBSTER LR, BATH B, MEDVE RA. Opioid formulations in development designed to curtail abuse: who is the target? *Expert Opin Investig Drugs* 2009, **18** : 255-263

WICK JY. Drug-abuse deterrent formulations. *Consult Pharm* 2009, **24** : 356-362, 365

WRIGHT CIV, KRAMER ED, ZALMAN MA, SMITH MY, HADDOX JD. Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations. *Drug and Alcohol Dependence* 2006, **83** : S68-S76