

Avant commercialisation

gamme Diffunase° N'IMPORTE QUOI !

Fiche technique

ATTENTION !
CONSERVATION

DIFFUNASE°-FLUOXÉTINE

plaquettes à 0,1 % de fluoxétine

DIFFUNASE°-SILDÉNAFIL

plaquettes à 0,01 % de sildénafil

DIFFUNASE°-DEXFENFLURAMINE

plaquettes à 0,5 % de dextfenfluramine

DIFFUNASE°-FLUNITRAZÉPAM

plaquettes à 0,2 % de flunitrazépam

Pour les quatre :

1 boîte de 5 plaquettes thermolabiles, avec ou sans diffuseur électrique DiffuHot° (1)

Groupement d'intérêt économique (GIE) Lilly-Pfizer-Roche-Servier-Motorola

agents de vie optimale

Indications revendiquées :

« Prévention des troubles de l'existence. Chaque usager choisira la plaquette Diffunase qui lui convient selon les moments et les lieux de vie :

- Diffunase-Fluoxétine : prévention du stress ;
- Diffunase-Sildénafil : prévention des pannes sexuelles ;
- Diffunase-Dexfenfluramine : prévention des pulsions boulimiques ;
- Diffunase-Flunitrazépam : prévention des réveils nocturnes.

Plusieurs plaquettes Diffunase peuvent être associées dans la même pièce ou se succéder dans des pièces différentes ».

Posologie recommandée :

« Les plaquettes thermolabiles Diffunase s'utilisent avec le diffuseur électrique DiffuHot. Soumis à un courant de 220 V, le diffuseur permet la sublimation totale d'une plaquette en 24 heures. Une plaquette est suffisante pour un volume d'air ambiant de 50 m³, quel que soit le nombre de personnes présentes dans la pièce ».

Modalités de conservation :

« Les plaquettes Diffunase doivent être conservées à l'abri d'une source de chaleur afin d'en éviter la sublimation intempestive. La mise au réfrigérateur à (+ 2 °C à + 8 °C) est possible et recommandée ».

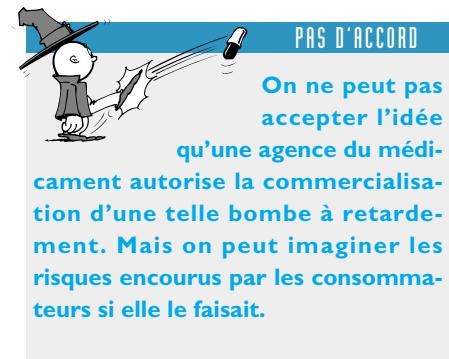
1- Prix, remboursement, réseau de vente (grand public) en cours de négociation.

Résumé

● La gamme Diffunase° (non encore commercialisée) se veut une percée d'un groupement d'industriels sur le marché des "agents de vie optimale" (alias "life style drugs") : prévention du stress, des pannes sexuelles, des réveils nocturnes, des pulsions boulimiques, etc. Le tout au moyen d'une

voie d'administration originale : l'aérotransport.

- Les hypothèses pharmacodynamiques sont novatrices, contrastant avec une évaluation clinique indigente.
- Les multiples problèmes individuels et, plus largement, de société que posent l'utilisation de la gamme Diffunase° laisseront-ils les autorités sanitaires anormiques ?



DES PHÉROMONES EN GÉNÉRAL ; DE LA PTT EN PARTICULIER

Il a toujours été tentant d'utiliser l'air ambiant comme vecteur médicamenteux. Le manque de spécificité et de précision de ce vecteur a néanmoins limité pendant longtemps son utilisation à des créneaux étroits : fumigations, inhalations, aérosols produits par divers dispositifs, etc.

La mise au point du dispositif Diffunase® découle de la rencontre entre les connaissances les plus avancées dans le domaine des phéromones (lire en encadré ci-contre) et l'astucieuse adaptation des diffuseurs électriques jusqu'ici utilisés pour des insecticides ou certains parfums d'ambiance.

Selon les firmes unies pour l'occasion en un puissant groupe d'intérêt économique (GIE) multinational, les plaquettes thermolabiles Diffunase® sont constituées d'une trame de *phérotocinothioxyzine* (PTT), un analogue d'une puissante phéromone polyvalente, spécifique de l'espèce humaine, produite par biotechnique sur cellule de testicule de Gerbille de Sibérie (a). Étroitement liées à ce composé, les molécules médicamenteuses ne seraient libérées, *in situ*, que sur des récepteurs désactivés.

Toujours selon le GIE, libérés lors de la sublimation des plaquettes, les couples PTT-substance médicamenteuse diffuseraient dans l'air ambiant de manière uniforme ; mais seules les personnes en "prérisque" (de stress, de boulimie, de panne sexuelle, etc.) seraient reconnues par la PTT du fait de la désactivation de leurs récepteurs, et donc spécifiquement traitées.

Quelles sont les données cliniques qui étaient l'efficacité et les risques de ce nouveau système ? Les autorités ont-elles bien pris la mesure des nombreux risques possibles de mésusage ?

Une évaluation "pifométrique"

D'après les études réalisées *in vitro* et chez l'animal entier, les couples moléculaires PTT-substance médicamenteuse agissent à des doses sublminales (b)(1). Il a donc été difficile d'établir une dose minimale active pour l'Homme et pouvant être gérée de façon industrielle. Un procédé exclusif de nanomicroïdisation électronique a néanmoins été mis au point.

De ce fait, c'est en tenant compte des déperditions possibles en raison des écarts de température, des mouvements browniens des poussières de

Les phéromones (ou phérormone ; du grec *phero* "je porte", et *hormone*) sont des productions chimiques perçues par les voies olfactives et gustatives d'un sujet, alors qu'elles sont émises par un autre individu. Pour ces "echthromones", le récepteur est un autre organisme dont elles conditionnent le comportement.

L'Homo sapiens, parmi tous les animaux de la planète, possède le sens olfactif sinon le plus émoussé, du moins le moins utilisé, le plus vestigial comparé aux autres structures sensorielles et systèmes de communication. Et pourtant, les primates supérieurs émettent, perçoivent et font percevoir aux autres des productions odorantes. Après le monde des insectes, des acariens en particulier, ce sont des observations animales qui ont démontré l'existence de nos odeurs d'Homme dites "sui generis" (1).

L'existence d'une réceptivité à des substances odoriférantes se trouve établie aujourd'hui, chez l'homme comme chez la femme, et utilisée par les florilèges de l'industrie de la parfumerie. Ainsi, une lactone présente dans la composition de nombreux parfums exhale une odeur musquée perçue uniquement par la femme en période génitale et principalement au moment de l'ovulation (2). Des substances d'origine animale (musc, copulines) déterminent l'attraction sexuelle entre des partenaires de diverses espèces zoologiques, l'espèce humaine spécialement (2).

Les afférences olfactogustatives se projettent à "plein canal" sur les neurones de l'hypothalamus, du lobe limbique et des circuits émotionnels de Papez. Premiers relais, les papilles ultrasensibles de l'olfaction et, à une moindre échelle, les bourgeons du goût fonctionnent non seulement com-

me des détecteurs physiologiques mais aussi comme des récepteurs pharmacologiques (2).

Le début des recherches relatives à l'utilisation thérapeutique des phéromones date de la fin des années 1980. Dès 1993, la *glandaflopine* (Phéromex TGS°, Adulterax°), premier inhibiteur des phéromones humaines, était commercialisée en France (3). Depuis, les recherches se sont orientées sur la *phérotocinothioxyzine* (alias PTT), un analogue structurel d'une puissante phéromone humaine, la *phérotocine* (4).

La PTT est douée de trois propriétés fondamentales (4) :

- 1- elle peut établir des liens pharmacologiques prolongés et solides avec les récepteurs désactivés de la *phérotocine* ;
- 2- du fait de son radical *thiol*, elle peut établir assez facilement des couples "one-to-one" (molécule par molécule) avec un grand nombre de substances médicamenteuses, psychotropes en particulier ;
- 3- elle est en elle-même totalement dépourvue de propriétés pharmacologiques spécifiques, olfactives ou gustatives.

Idéal microsupport pharmacotechnique, la PTT a fait l'objet de très nombreuses tentatives d'utilisation (4). C'est dans le domaine de la diffusion médicamenteuse aéroportée que les recherches ont avancé le plus vite (lire ci-contre).

©LRP

1- Ipo T "De l'homme à l'animal et de l'animal à l'homme" Palais de la Découverte, Paris 1953 : 66 pages.

2- Tai-Tai Y et coll. "Nose, male and female" *Br J Clin Pract* 1994 ; 43 : 123-124.

3- Prescrire Rédaction "glandaflopine-Phéromex TGS° et Adulterax°" *Rev Prescr* 1993 ; 13 (128) : 187-188.

4- April J et coll. "Thioxyzinphérotocin (TPT), a new agent for life style drugs expansion" *Drugs* 2000 ; 66 : 1-503.

maison, des sauts de tension électrique, etc., et ce de façon apparemment "pifométrique", que les volumes des plaquettes et leur concentration en principes actifs ont été établis (1).

Plusieurs types de plaquettes ont été soumis à l'évaluation clinique initiale dans les indications revendiquées : la prévention de certains « troubles ►►

a- Le GIE finance par ailleurs de nombreuses études visant à la mise au point d'autres analogues pour d'autres espèces animales. Les travaux seraient fort avancés chez le chien, le marmoset de Sibérie et le colibri (réf. 1).

b- Les promoteurs de la méthode expliquent cette activité à dose sublminale par le fait qu'à un stade préventif, peu de récepteurs sont désactivés ; ce qui ne serait pas le cas au stade curatif (nécessitant alors des doses beaucoup plus importantes) (réf. 1).

► *de l'existence* » (indication on ne peut plus vague, on le notera en passant, même si les RCP d'autres spécialités récentes nous ont habitués à des libellés déjà très flous) (1).

Concernant les plaquettes susceptibles d'être prochainement commercialisées en France, et plus largement en Europe, seules de petites études, non comparatives, chez des volontaires, sont disponibles (486 observations en tout). Les volontaires étaient considérés comme sains (1), ou à risque régulier de stress (1,2), de panne sexuelle (hommes essentiellement) (1,3), de boulimie (1,4), de réveils nocturnes (1,5).

Les substances médicamenteuses couplées à la PTT ont été :

- soit la *fluoxétine* à 0,1 % (par ailleurs commercialisée sous le nom de *Prozac*°) ;
- soit le *sildénafil* à 0,01 % (ailleurs dans *Viagra*°) ;
- soit la *dexfenfluramine* à 0,5 % (ailleurs dans feu *Isoméride*°) ;
- soit le *flunitrazépam* à 0,2 % (ailleurs dans *Rohypnol*° ou autre).

Pour l'ensemble des cas étudiés, le recul n'a été que de 3 semaines. Les auteurs rapportent une activité préventive de 92,5 % et l'absence d'effet indési-

Avertissement

La gamme Diffunase° n'est pas encore commercialisée ; mais les tractations d'agences sont en cours (en France et au niveau européen). Et compte tenu de la puissance d'intervention des firmes concernées, il est à craindre que les dernières réticences administratives soient rapidement levées. Nous reviendrons sur le sujet si la commercialisation devient effective. D'ici là, nous remercions les lecteurs qui pourraient apporter leur contribution à la discussion de ce dossier, particulièrement sur ses composantes de société.

table ; ce qui, compte tenu des limites méthodologiques des études disponibles, ne suffit pas à convaincre.

À notre connaissance, aucun cas soumis à l'effet concomitant ou successif de différentes plaquettes Diffunase° n'est rapporté.

Pas d'accord !

Ainsi donc, sous couvert d'une extension du concept "d'agent de vie optimi-

le" (alias "life style drug") et d'une piste pharmacodynamique "novatrice", des industriels proposent une nouvelle fois de jouer à l'apprenti sorcier.

En définitive, on ne sait rien des éventuels effets, positifs ou négatifs, des diverses plaquettes de Diffunase°. Nouvelle placebothérapie planétaire, équivalent sophistiqué d'anciennes panacées (6,7) ? Procédé réellement actif d'imbibition médicamenteuse massive des populations ? Ce serait peut-être là le plus mauvais des scénarios.

Les autorités sauront-elles résister aux sirènes du "fait industriel" ? Se préoccupent-elles pour une fois réellement de la santé des citoyens ?

Rien n'est moins sûr. Restons vigilants (c).

©LRP

c- Précisons que, d'après nos informations, le GIE essaie d'obtenir de l'Agence française des produits de santé, au nom du libre accès des populations aux biens de consommation de confort, l'exonération de la gamme Diffunase° du statut de médicament. Cette gamme prendrait le statut de "complément nutritionnel inhalé", conformément à la directive européenne 99/4891/CEE (réf. 8). La vente serait ainsi possible dans tout commerce : pharmacies bien sûr, mais aussi salons de coiffure, marchands de journaux, stations-service, magasins de jeux électroniques, etc. ; et bien sûr aussi sur internet.

Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu des divers sites électroniques de l'Agence française des produits de santé. Ceci nous a permis d'obtenir le rapport oral de l'expert désigné par la Commission française d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que le dossier d'expertise clinique réuni par le GIE pour la Commission

des opérations de bourse (alias COB).

- 1- April J et coll. "Thioxycinpherotocin (TPT), a new agent for life style drugs expansion" *Drugs* 2000 ; **66** : 1-503.
- 2- Warnott A et coll. "Fluoxetine tablet for electric dispensing device in mild mood fluctuations" *Neurology* 2000 ; **52** : 1304-1309.
- 3- Fox P et Hunt A "Worrying reports of bronchospasm after successful intercourse on inhaled sildenafil" *BMJ* 2000 ; **317** : 833-834.
- 4- Lewinsky M "Dexfenfluramine in my experience". In : Joke S "The physiopathological basis of non innovating therapeutics" Raven Press, New York 2000 : 147-169.
- 5- Colliera J et coll. "Patient information leaflets should warn against flunitrazepam electric inhaler in patients with porphyria" *Drug Ther Bull* 2000 ; **134** : 40-41.
- 6- Prescrire Rédaction "psychotropine-Panacéum" *Rev Prescr* 1984 ; **4** (34) : 2.
- 7- Prescrire Rédaction "psychotropine-Totazimutum" *Rev Prescr* 1985 ; **5** (44) : 7.
- 8- Alexi JM et coll. "Accès rapide à l'innovation - Une directive bienvenue" *Rev Europ Simplif Scientif* 1999 ; **9** (343) : 14-18.



PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

N° 205 - p. 266 - Diffunase°

Le GIE promoteur de Diffunase° a mis un terme à ses activités au soir du 1^{er} avril, jour des poissons d'avril. Quelle part de vérité pourrait-il exister dans des tentations d'imbibition médicamenteuse généralisée soumises à des Agences du médicament au service des industriels ?