



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Afssaps
Centres d'Evaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance (CEIP)

RAPPORT D'ACTIVITE 2006
Bilan scientifique

PLAN

1- PRÉSENTATION DU RÉSEAU DES CENTRES D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE (CEIP)

1.1 ORGANISATION DU RÉSEAU DE PHARMACODÉPENDANCE

- 1.1.1. Au niveau national
- 1.1.2. Au niveau européen
- 1.1.3. Au niveau international

1.2 MISSIONS DES CEIP

1.3 ORGANISATION DU RÉSEAU DES CEIP

2- BILAN SCIENTIFIQUE 2006

2.1 RECUEIL ET ÉVALUATION DES CAS D'ABUS ET DE PHARMACODÉPENDANCE

- 2.1.1 Participation aux outils des CEIP
- 2.1.2 Enquêtes
- 2.1.3 Utilisation des travaux des CEIP

2.2 DÉVELOPPEMENT DE L'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE

- 2.2.1 Activité de renseignement
 - 2.2.1.1 Demandes de renseignement par les professionnels de santé
 - 2.2.1.2 Communication destinée aux professionnels de santé et aux institutions, missions d'expertise
- 2.2.2. Congrès et manifestations
- 2.2.3. Autres actions de communication

2.3 ACTIVITÉ DE RECHERCHE

3- ACTIONS D'ÉVALUATION, D'ANIMATION ET DE VALORISATION DU RÉSEAU DES CEIP RÉALISÉES EN 2006-2007

3.1 MODÉLISATION DES CEIP

3.2 MISE EN PLACE D'INDICATEURS D'ACTIVITÉ

3.3 VISITE DU RÉSEAU DES CEIP

3.4 AVIS DU COMITÉ DE SUIVI DES CEIP

1- PRÉSENTATION DU RÉSEAU DES CENTRES D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE (CEIP)

Selon la loi 98-535 du 1^{er} juillet 1998, l'Afssaps "participe à l'application des lois et règlements relatifs aux médicaments stupéfiants et psychotropes" (article L. 5311-1 du Code de la santé publique).

Afin d'accomplir ses missions, l'Agence "recueille et évalue les données scientifiques et techniques ainsi que les informations sur l'**abus et la pharmacodépendance** susceptibles d'être entraînés par des substances psychoactives" (article L. 5311-2, 2^{ème} alinéa du code de la santé publique).

Les substances psychoactives peuvent être des médicaments mais aussi des substances illicites, des drogues de synthèse, des plantes, des champignons, etc.

Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1^{er} octobre 1990, parue au BOMS). Ce dispositif repose sur le réseau des CEIP qui sont des centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Il a été défini et officialisé dans le code de la santé publique en 1999 (articles R. 5132-97 à R. 5132-116), modifié par le décret du 5 février 2007 relatif à la réglementation des substances vénéneuses. Ce décret prévoit notamment la mise en place d'un système informatisé pour le réseau des CEIP.

1.1 ORGANISATION DU RÉSEAU DE PHARMACODÉPENDANCE

1.1.1. Au niveau national

Le Code de la santé publique précise (article R. 5219-4) que la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance est assurée par l'Afssaps.

L'Afssaps

L'Afssaps coordonne l'action des 10 CEIP et des 7 Centres correspondants. Elle assure également le secrétariat de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP).

Les CEIP

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives et notifiés par les professionnels de santé. Ils les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes préparent les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.

Le Comité technique des CEIP

Il se réunit tous les deux mois à l'Afssaps. Il prépare les travaux de la CNSP, coordonne, évalue et valide la collecte des informations sur la pharmacodépendance et les abus, évalue les informations collectées par les centres, coordonne et évalue les enquêtes et travaux demandés aux centres.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Les enquêtes réalisées par les CEIP y sont présentées et permettent à la CNSP de rendre des avis au Directeur général de l'Afssaps ou au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'abus : inscription de substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, etc.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes peut être saisie au niveau national par :

- des Commissions et services de l'Afssaps :

La Commission d'AMM peut saisir la CNSP pour que celle-ci se prononce sur les conditions de prescription et de délivrance ou les plans de gestion des risques de médicaments stupéfiants, psychotropes ou donnant lieu à des abus ou une pharmacodépendance. Les évaluations sont réalisées par les CEIP.

- des administrations et des partenaires institutionnels de l'Afssaps :

La Direction générale de la santé, la Direction des sports, le Ministère de l'Intérieur (Office Central de Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants : OCRISIS), le Ministère de l'économie et des finances (Direction générale des douanes et des droits indirects), la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie), la MIVILUDES (Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les sectes) saisissent régulièrement l'Afssaps et la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes sur des sujets comme le traitement de la douleur, le dopage, les nouvelles drogues en circulation, les traitements de substitution, la soumission chimique, les effets des drogues sur la conduite automobile, les trafics et déviation d'usage des médicaments...

Les CEIP participent à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) et notamment dans le cadre d'un partenariat étroit avec l'**OFDT** (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies).

1.1.2. Au niveau européen

L'Afssaps transmet à l'**OEDT** (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP (y compris des nouvelles études chez l'Animal).

Elle transmet également à l'Agence Européenne du médicament, l'**EMA**, les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques. Elle peut également évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.

1.1.3. Au niveau international

L'Afssaps transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP. Ainsi, la France occupe une position privilégiée qui lui permet de jouer un rôle actif au niveau de la Commission des stupéfiants des Nations Unies en initiant des résolutions portant par exemple sur la promotion des échanges d'information sur les drogues et nouveaux comportements.

1.2 MISSIONS DES CEIP

On peut identifier trois grandes missions qui sont définies dans le code de la santé publique.

Elles s'exercent sur toute substance, plante ou médicament pouvant donner lieu à des abus ou une pharmacodépendance (à l'exception de l'alcool et du tabac).

1) Recueil et évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives

Les données recueillies par le réseau des CEIP proviennent :

- des outils spécifiques à la pharmacodépendance qui sont des enquêtes annuelles, pérennes (OPPIDUM, OSIAP, DRAMES et SINTES, enquête sur la soumission chimique et ASOS) [Ces outils sont définis en 2.1.1.],
- des notifications spontanées par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance,
- des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse et de produits divers consommés à des fins récréatives,
- des études expérimentales chez l'Animal : certains CEIP évaluent le potentiel addictif et toxique de nouveaux produits (nouvelles drogues de synthèse) et permettent ainsi de proposer rapidement de nouvelles dispositions réglementaires.

Ces travaux permettent ainsi l'**identification des risques pour la santé publique** (identification des usages détournés, des abus de drogues et des modes de consommation).

Les CEIP ont également un **rôle d'expertise et de conseil** auprès des établissements de santé et du Ministre chargé de la Santé.

2) Développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus

Les CEIP ont également comme mission d'informer les différents professionnels concernés sur le risque d'abus et de pharmacodépendance et de participer à leur formation.

Les professionnels de santé et le public interrogent ainsi directement les centres sur ces risques.

La communication des CEIP passe également par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales et également nationales avec les partenaires de santé et le site Internet des CEIP.

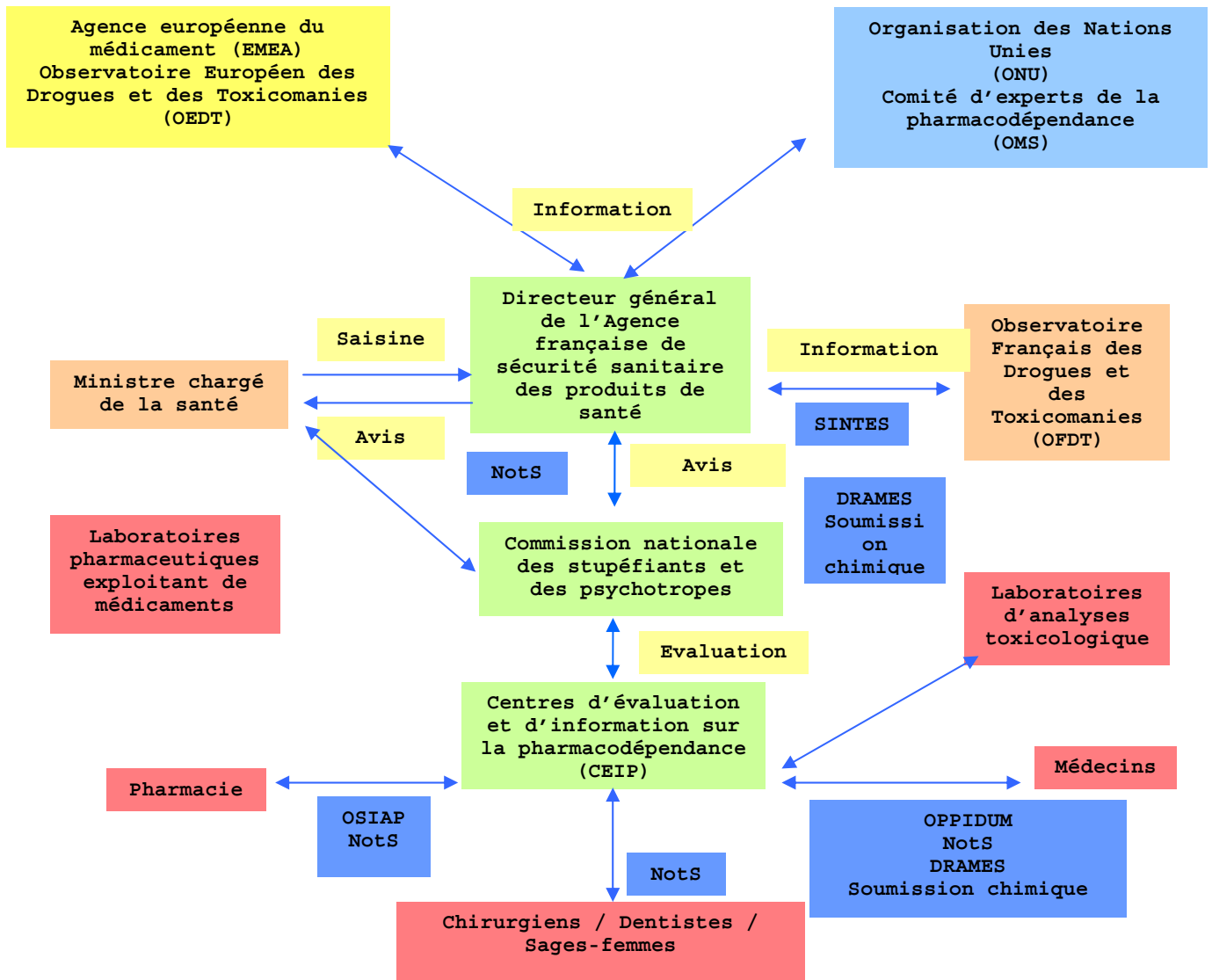
Les CEIP participent également à la formation des différents partenaires de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, personnels des centres de soins aux toxicomanes et services d'addictologie...).

3) Réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus

Ces travaux peuvent être :

- des travaux de recherche fondamentale : études chez l'Animal, études pré-cliniques, mise au point de techniques analytiques pour le dosage des substances dans les milieux biologiques...
- des travaux de recherche appliquée comme le développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance ou des enquêtes épidémiologiques...

Schéma du réseau de pharmacodépendance



1.3. ORGANISATION DU RÉSEAU DES CEIP

Le réseau des CEIP comprend :

- **10 CEIP** : Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris et Toulouse.
- **7 Centres correspondants** : 2 à Marseille (le Laboratoire de santé publique de la Faculté de Médecine de Marseille et le Laboratoire de pharmacologie clinique de l'Hôpital de la Timone), 2 à Nancy (le Centre antipoison et le Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie clinique du CHU de Nancy), 3 à Paris (le Laboratoire de biochimie- toxicologie de l'Hôpital Lariboisière, le Centre antipoison de l'Hôpital Fernand Widal et, depuis le 1^{er} janvier 2007, les Urgences Médico-Judiciaires de l'Hôpital Hôtel-Dieu). Le Service de pharmacologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (centre associé du CEIP de Paris jusqu'en 2006) ne fait plus partie du réseau compte tenu de son activité de recherche fondamentale principalement axée sur le tabac.
- Le réseau a été modifié depuis le 1^{er} janvier 2008 : un nouveau centre ayant été créé à Lille.

2.1 RECUEIL ET ÉVALUATION DES CAS D'ABUS ET DE PHARMACODÉPENDANCE**2.1.1 Participation aux outils des CEIP****□ NotS**

Système de recueil des notifications spontanées par les professionnels de santé des cas d'abus et de pharmacodépendance.

Remarque : en raison de l'absence d'un système informatisé pour le réseau des CEIP, très peu de ces notifications parviennent à l'Afssaps ; les notifications sont traitées localement par chaque centre qui les utilise pour les enquêtes mais il n'y a pas de centralisation de l'information.

□ OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Le système de recueil OSIAP permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées à la délivrance en pharmacie d'officine. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmacies sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP. Cette enquête permet un suivi des médicaments identifiés d'année en année.

La gestion de l'outil OSIAP au niveau national est réalisée par le CEIP de Toulouse.

En 2006, 329 ordonnances falsifiées ont été recueillies et 514 médicaments cités : le bromazépam (Lexomil® et ses génériques) arrive cette année en tête des médicaments les plus cités devant le zolpidem (Stilnox® et ses génériques), la buprénorphine (Subutex®) et l'alprazolam (Xanax® et ses génériques).

OSIAP fait l'objet d'un développement européen en 2006, piloté également par le CEIP de Toulouse, dans le cadre d'un projet de recherche (2005-2007) financé par la Commission Européenne. Pour sa première enquête, OSIAP Europe a impliqué 6 pays (Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas et Suède).

□ OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Ce système de recueil est alimenté par une enquête annuelle transversale réalisée dans différentes structures de soins auprès de patients sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cela permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration.

La gestion de l'outil OPPIDUM au niveau national est réalisée par le centre correspondant du CEIP de Marseille implanté au sein du Laboratoire de pharmacologie clinique de l'Hôpital de la Timone.

En 2006, 3 867 fiches patients ont été recueillies par 119 centres d'enquête (soit une augmentation de 3,2% par rapport à 2005). Les caractéristiques socio démographiques de la population étudiée sont toujours remarquablement stables. 7737 fiches produits ont été répertoriées. Le nombre moyen de produits est de 2,1. Contrairement à ce qui avait été observé en 2005, les données 2006 ne mettent pas en évidence d'augmentation de la pratique d'injection qui concerne 10% des sujets de l'enquête (11% en 2005).

Les sujets sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés représentent 72% avec 54% sous méthadone et 45% sous buprénorphine haut dosage.

Concernant les autres médicaments les plus cités, on note le classement de l'oxazépam en 2^{ème} position (5^{ème} en 2005) et du diazépam en 3^{ème} position (7^{ème} en 2005). Bien que le recul du nombre de citations de flunitrazépam se confirme, les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement retenus pour les benzodiazépines restent les plus élevés pour le flunitrazépam. Le clonazépam présente également plusieurs indicateurs élevés.

Concernant les drogues illicites, le cannabis est le premier produit consommé par 74% des sujets et l'héroïne reste le premier produit ayant entraîné une dépendance dans 68% des cas. L'augmentation de la consommation d'héroïne se confirme (16,6% des sujets) pour atteindre le niveau le plus élevé enregistré depuis la première enquête (1995). Elle est sniffée dans 74%. La consommation de cocaïne est, quant à elle, passée de 12,6% en 2005 à 11,6% en 2006.

□ DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

Cette étude est actuellement conduite en collaboration avec les laboratoires d'analyses toxicologiques effectuant des dosages *post mortem* chez les toxicomanes à la demande des autorités judiciaires dans le cadre de recherche des causes de la mort.

La gestion de l'outil DRAMES au niveau national est réalisée par le CEIP de Marseille.

En 2006, 16 experts appartenant à des structures privées ou publiques (14 laboratoires privés ou publics et 2 CEIP) ont participé à l'enquête (contre 6 en 2005).

En raison de l'augmentation du nombre de laboratoires participants, un nombre beaucoup plus élevé de décès ont été recueillis : 177 cas en 2006 contre 69 en 2005. Les stupéfiants illicites, notamment l'héroïne et la cocaïne, sont retrouvés dans la majorité des cas. Les polyintoxications et les associations aux psychotropes licites sont très fréquentes. Les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sont impliqués dans environ 30% des décès.

❑ **SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances)**

Des échantillons récoltés par les partenaires socio sanitaires au cours d'événements festifs (rave party) font l'objet d'une expertise analytique par deux laboratoires du réseau des CEIP (Caen et Marseille).

Ce système permet de mettre en évidence des produits nouveaux ou à concentrations particulièrement élevées circulant dans les milieux festifs. Une substance est également plus spécifiquement suivie chaque année : la cocaïne en 2006.

❑ **Enquête Soumission chimique**

En juillet 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumission chimique survenant en France. La soumission chimique est définie comme «l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles». Cette enquête avait notamment pour objectif d'identifier les substances mises en cause, de définir les contextes d'agressions, le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Ainsi, entre avril 2005 et décembre 2006, le CEIP de Paris a colligé et évalué 432 cas recueillis par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie. Parmi ceux-ci, 123 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée. Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé des substances psychoactives (médicaments, alcool, cannabis...) volontairement ou sous la menace.

Il ressort de cette enquête que les faits surviennent au domicile de la victime, de l'agresseur ou dans un lieu festif et qu'ils visent principalement les femmes ainsi que les mineurs, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les substances les plus fréquemment utilisées sont des anxiolytiques et des hypnotiques, en général ajoutées à des boissons alcoolisées ou non. Les anesthésiques, et en particulier le GHB, sont peu utilisés. Les symptômes les plus souvent décrits lors de la soumission sont une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles de la vue. La consommation volontaire d'alcool et de cannabis, plus fréquemment retrouvée chez les jeunes, est un facteur important de vulnérabilité et accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

Le profil des cas étudiés au cours de cette période est similaire à celui observé dans la précédente enquête réalisée entre octobre 2003 et mars 2005. Cependant, la proportion de victimes mineures est plus importante dans l'enquête 2005-2006.

Afin d'améliorer plus encore l'évaluation des cas, l'Afssaps a établi une liste de laboratoire de référence qui devront disposer d'un matériel analytique minimum afin de réaliser des analyses toxicologiques les plus fiables possibles.

❑ **Enquête ASOS (Antalgique stupéfiants et ordonnances sécurisées)**

Cette enquête conduite tous les ans depuis 2001 par le CEIP de Bordeaux vise à évaluer les prescriptions d'antalgiques stupéfiants grâce à l'analyse d'ordonnances recueillies auprès d'un échantillon de 500 pharmacies tirées au sort en France métropolitaine. Outre un questionnaire destiné au pharmacien, une fiche spécifique doit être remplie pour chaque ordonnance comportant un antalgique stupéfiant (AS) au cours de la semaine d'étude.

Au total, 139 pharmacies ont participé à l'étude (27,8%). Ces chiffres sont comparables à ceux de 2004 et 2005. Le nombre moyen de délivrance d'AS délivrés par semaine et par pharmacie était de 1,55. La presque totalité des pharmaciens interrogés (81,1%) a l'impression que la douleur est mieux prise en charge aujourd'hui. Par contre, le nombre de problèmes de conformité aux règles de prescription des stupéfiants est en nette augmentation par rapport à l'année dernière. Dans 83,2% des cas, le prescripteur est un médecin généraliste, dans 16,8% des cas, un spécialiste. Les cancérologues et les rhumatologues représentent à eux seuls 45,7% des prescriptions d'AS qui sont rédigées par des spécialistes

L'indication est précisée dans 80% des cas. La douleur chronique représente plus des trois quarts des prescriptions, alors que la douleur aiguë n'est à l'origine que d'un quart des prescriptions.

Les indications restent les mêmes par rapport aux années précédentes : indication cancérologique dans 38,5% des cas, rhumatologique dans 34,3% des cas, neurologique dans 8,4% et autres indications dans 20,5% des cas. L'analyse de l'évolution des indications entre 2004 et 2006 montre une proportion décroissante des indications cancérologiques et à l'inverse, une proportion croissante des indications rhumatoïdes et des autres indications.

Résultats du réseau des CEIP en 2006

		2004	2005	2006
NotS	Nombre de notifications	1 688	1 830	1 696
OSIAP	Nombre d'ordonnances collectées	517	490	593*
OPPIDUM	Nombre de fiches patients	3470	3 760	3 867
DRAMES et Décès	Nombre de décès	181	97	177
SINTES	Nombre d'échantillons analysés	894	577	218
Soumission chimique	Nombre de cas	165	218	214
ASOS	Nombre d'ordonnances	229	242	215

* sont inclus les ordonnances suspectes collectées en dehors de la période d'enquête OSIAP

Concernant la participation aux différents outils des CEIP, l'activité de l'ensemble du réseau reste toujours très satisfaisante au regard des résultats des années précédentes.

Le nombre de Notifications spontanées reste stable et toujours important.

Le nombre d'ordonnances suspectes collectées pendant la période d'enquête OSIAP a diminué de moitié. Toutefois, le nombre d'ordonnances suspectes de falsification recueillies en dehors des deux enquêtes est en progression constante, en raison d'une animation du réseau des pharmaciens sentinelles très dynamique de la part de certains centres tout au long de l'année.

Le nombre d'observations recueillies dans le cadre d'OPPIDUM est le plus élevé depuis la création de cet outil, témoignant d'une participation toujours plus soutenue des centres sollicités.

Les cas de décès sont désormais intégrés dans l'enquête DRAMES. L'augmentation du nombre de décès et de cas DRAMES s'explique par l'augmentation du nombre de laboratoires participant à l'enquête DRAMES.

La diminution du nombre des échantillons analysés dans le cadre du dispositif SINTES est due à une modification de ce dispositif.

Le nombre de cas de soumission chimique collectés en 2006 est aussi élevé qu'en 2005. Les centres ont poursuivi avec succès leurs efforts à sensibiliser l'ensemble des acteurs concernés pour notifier ces observations.

2.1.2 Enquêtes

En 2006, le Comité technique des CEIP, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et l'Unité des stupéfiants et psychotropes ont examiné des dossiers portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives mais aussi sur des produits divers consommés à des fins récréatives. Les outils des CEIP décrits précédemment participent à l'évaluation des produits en enquêtes.

En 2006, 29 dossiers concernant l'évaluation de produits ont été examinés par le Comité technique des CEIP :

- 4 enquêtes officielles de pharmacodépendance sur les spécialités pharmaceutiques : méthylphénidate (Ritaline® et Concerta®), propofol (Diprivan® et génériques), clonazépam (Rivotril®) et minalcipram (Ixel®),
- 3 points sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques : Actiq® (fentanyl), Praxinor® (caféine, théodrine) et les spécialités contenant l'association paracétamol/codéine,
- 5 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques dans le cadre d'une évaluation de demandes d'AMM : méthadone gélule, buprénorphine seule ou associée à naloxone,
- 4 évaluations des plans de gestion des risques concernant les spécialités pharmaceutiques suivantes : Subutex® (buprénorphine), Buprénorphine Arrow® (buprénorphine), Xyrem® (oxybate de sodium) et Méthadone® AP-HP, gélule (méthadone),
- 3 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre de l'examen ou la révision des conditions de prescription et de délivrance : Kalinox® (protoxyde d'azote et oxygène), Suboxone® (buprénorphine + naloxone), et Méthadone® AP-HP gélule,
- 3 évaluations du potentiel d'abus et de dépendance de médicaments dans le cadre de demandes d'essais cliniques ou de développement d'une nouvelle forme pharmaceutique : fentanyl et tapentadol,
- 1 enquête évaluant le potentiel d'abus et de dépendance d'une plante hallucinogène : lboga,
- 2 réexamens du potentiel d'abus et de dépendance de précurseurs chimiques dans le cadre d'une demande de déclassement de la liste des stupéfiants : acide lysergique et phénylacétone,
- 1 point sur l'usage détourné d'une substance non psychoactive mais systématiquement associé à un usage détourné de Subutex® (buprénorphine) : Cytotec® (misoprostol),
- 2 enquêtes sur l'usage détourné de médicaments à des fins de dopage : stimulants et corticoïdes,
- 1 étude sur l'étiquetage des ampoules de solution injectable de médicaments stimulants ou psychotropes.

2.1.3 Utilisation des travaux des CEIP

- Avis et décisions

La majorité de ces enquêtes a été présentée à la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP), qui a ainsi rendu, au vu des données examinées, des avis à la Commission d'autorisation de mise sur le marché, mais également à la Direction générale de la santé, au Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative et à la Mission Nationale de Contrôle des Précurseurs Chimiques (MNCPC) :

Avis de la CNSP rendus à la Commission d'autorisation de mise sur le marché :

- Avis sur une demande d'autorisation de mise sur le marché d'une forme de buprénorphine à désintégration accélérée.
- Avis sur une demande d'autorisation de mise sur le marché de méthadone gélule, sur ses conditions de prescription et de délivrance et sur le plan de gestion de risque proposé par le titulaire.
- Avis sur les conditions de prescription et de délivrance de Suboxone® (buprénorphine/naloxone).
- Avis sur la modification des conditions de prescription et de délivrance du mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote.
- Avis sur l'étiquetage des ampoules de solution injectable de médicaments stupéfiants et psychotropes.

Avis de la CNSP rendus à la Direction générale de la santé :

- Avis sur l'arrêté d'application de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale (CSS) fixant la liste des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif et pour lesquels la prise en charge par l'assurance maladie sera soumise à l'obligation d'indiquer sur chaque prescription le nom du pharmacien choisi par le patient ainsi que, dans certains cas, à l'élaboration du protocole de soins prévu par l'article L. 324-1 du CSS.
- Proposition de mesures visant à diminuer l'abus, le trafic et le mésusage de la buprénorphine haut dosage dans le cadre du groupe de travail du cabinet ministériel chargé de la Santé intitulé « Lutte contre le mésusage des traitements de substitution à la toxicomanie ».
- Avis sur les conditions d'une modification des conditions de prescription de la Méthadone AP-HP®, sirop.
- Avis sur le projet d'arrêté relatif à l'application de l'article R. 5141-122 du Code de la santé publique. La CNSP s'est prononcée sur les médicaments à usage humain, soumis à des conditions de prescription et de délivrance restreinte, que les vétérinaires seraient autorisés à utiliser dans le cadre de leur exercice professionnel.
- Proposition d'inscription de l'*iboga* sur la liste des stupéfiants.
- Proposition d'interdire la vente au public de la gamma butyrolactone (GBL), précurseur du GHB.

Avis de la CNSP rendus au Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative :

- Avis sur l'usage des stimulants à des fins de dopage et leur réinscription sur la liste des substances et procédés dopants interdits.
- Avis sur l'usage des corticoïdes à des fins de dopage et le maintien de leur inscription sur la liste des substances et procédés dopants interdits.

Avis de la CNSP rendu à la Mission Nationale de Contrôle des Précurseurs Chimiques (MNCPC) :

- Avis sur le déclassement de la liste des stupéfiants de l'acide lysergique et de la phénylacétone.

- Contribution au Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'Afssaps et le réseau des CEIP ont collaboré à la préparation de la 34^{ème} réunion du Comité d'Experts de la Pharmacodépendance (28 au 31 mars 2006), en fournissant à l'OMS des informations et des rapports sur les substances suivantes : butorphanol, dronabinol, acide gamma-hydroxybutyrique, kétamine, khat, tramadol, zopiclone, buprénorphine et oripavine.

2.2 DÉVELOPPEMENT DE L'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE

Une autre des missions des CEIP est de contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation.

2.2.1 Activité de renseignement

2.2.1.1 Demandes de renseignement par les professionnels de santé

	2003	2004	2005	2006
Demande de renseignements	1494	1364	1377	552

Cette année, les demandes adressées au centre de documentation de l'Hôpital Fernand Widal n'ont pas été prises en compte.

2.2.1.2 Communication destinée aux professionnels de santé et aux institutions, missions d'expertise

- Notes d'informations

Elles sont émises par le système d'alerte SINTES, en collaboration avec l'OFDT quand, à la suite de saisies par les services répressifs ou de collectes dans les « raves parties », les analyses réalisées par les laboratoires mettent en évidence des produits nouveaux ou à concentrations particulièrement élevées.

Les professionnels de santé et les partenaires socio sanitaires sont donc immédiatement prévenus.

En 2006, 2 notes d'information ont été produites :

- nouvelle identification de mCPP (m-chlorophénylpipérazine) (*Note d'information actualisée du 14 mars 2006*)
- circulation de poudre de chloroquine (*Note d'information du 13 décembre 2006*)

NB : en 2007, la survenue d'une série d'overdoses ainsi que la circulation de cannabis coupé avec des microbilles de verre ont fortement mobilisé le réseau des CEIP, l'OFDT et la DGS et ont fait l'objet de nombreuses investigations et communications.

- Bulletins d'informations sur la pharmacodépendance

Bulletins régionaux

Certains centres élaborent des bulletins d'information sur la pharmacodépendance destinés aux professionnels de santé, hospitaliers ou non. En 2006, 10 bulletins ont été publiés par les différents CEIP.

Par ailleurs, les centres animent les réseaux de professionnels qui participent à l'alimentation des outils des CEIP, ainsi chaque CEIP possède un réseau de pharmacies sentinelles qui participent à l'outil OSIAP. Les centres réalisent un retour d'information vers ces professionnels en organisant des réunions locales mais également en publiant des bulletins d'information qui leur sont spécifiquement destinés.

Participation au bulletin des vigilances de l'Afssaps

Six bulletins sont parus en 2006. La rubrique pharmacodépendance est largement alimentée par les résultats des travaux des CEIP.

Les travaux des CEIP sont également présentés dans le bilan annuel de coordination des vigilances de l'Afssaps.

- Sites Internet

L'association des CEIP a créé un site spécifique sur la pharmacodépendance www.centres-pharmacodependance.net. Les travaux des CEIP alimentent également la rubrique pharmacodépendance du site de l'Afssaps. Ce site est régulièrement mis à jour.

2.2.2. Congrès et manifestations

Les CEIP sont très présents et actifs dans les congrès scientifiques. Le CEIP de Bordeaux a organisé avec succès, pour la deuxième fois les « cyberateliers de pharmacodépendance », qui ont permis au réseau des CEIP de porter à la connaissance du public, l'état d'avancement de leurs travaux par la publication de nombreux posters scientifiques.

Le réseau de pharmacodépendance a également participé activement au Congrès annuel organisé par la Société Française de Toxicologie à Paris en octobre 2006 sur le thème de la toxicologie de la pharmacodépendance aux médicaments et aux drogues.

Il a également participé à l'audition publique de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la thématique « Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins ». Certains membres des CEIP ont participé au Comité d'organisation et trois CEIP (Nantes, Paris et Marseille) y ont présenté leurs travaux.

2.2.3 Autres actions de communication

Les CEIP organisent des réunions à l'échelle locale et régionale avec leurs différents partenaires comme par exemple les réseaux de pharmaciens sentinelles ainsi qu'avec l'ensemble des professionnels de santé.

Les CEIP ont également réalisé 33 publications scientifiques en rapport avec la pharmacodépendance et 24 communications orales lors de congrès.

2.3 ACTIVITÉ DE RECHERCHE

Dans le cadre de leurs missions, les CEIP effectuent des travaux de recherche fondamentale d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des nouvelles substances psychoactives et des travaux de recherche appliquée afin d'améliorer et de créer des outils épidémiologiques adaptés à l'évaluation de la pharmacodépendance.

En 2006, une convention cadre de soutien à la recherche et d'évaluation sur les substances psychoactives a été signée entre l'Afssaps et la MILDT. Dans le cadre de cette convention, le réseau des CEIP a proposé 8 projets en 2006. Ces projets sont des travaux de recherche originaux ou consistent en l'amélioration d'outils des CEIP déjà existants :

- Enquête sur l'utilisation des Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) (**CEIP de Bordeaux**).
- Enquête relative à la recherche sur les Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMES) (**CEIP de Marseille**).
- Etude sur les conséquences de l'utilisation des analgésiques sur l'efficacité des traitements de substitution aux opiacés (**CEIP de Toulouse**).
- Etude de faisabilité d'une évaluation continue des substances psychoactives licites et illicites lors des contrôles routiers (PLICORO) (**CEIP de Grenoble**).
- Etude de l'impact du plan d'action de l'Assurance Maladie sur la polyprescription de la buprénorphine haut dosage (BHD) (**Centre associé du CEIP de Marseille**).
- Etude sur l'amélioration de l'accès des CSST au programme OPPIDUM (Observations des Produits Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (**Centre associé du CEIP de Marseille**).
- Etude des conduites addictives chez les personnes entrant en milieu pénitentiaire à partir du programme OPPIDUM (**CEIP de Nancy**).
- Enquête de suivi des cas de soumission chimique en 2006 et 2007 (**CEIP de Paris**).

Le tableau suivant récapitule les missions et activités spécifiques de chaque CEIP (responsabilité des outils au niveau national et travaux de recherche) :

Caen	SINTES
Nantes	Standardisation de l'exploitation des outils des CEIP Développement des collaborations avec les caisses d'assurance maladie Développement d'un outil sous forme de questionnaire permettant d'évaluer facilement et de manière reproductible la pharmacodépendance (outil en cours de validation)
Toulouse	Gestion nationale de l'outil OSIAP Gestion européenne de l'outil OSIAP Europe
Montpellier	Développement de l'index géographique de déviation d'utilisation
Bordeaux	Gestion nationale de l'outil ASOS
Marseille	SINTES Gestion nationale de l'outil DRAMES
Marseille Centres correspondants	Gestion nationale de l'outil OPPIDUM Gestion nationale de l'outil OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) Recherche appliquée : mise au point de nouveaux indicateurs d'évaluation de la pharmacodépendance. (ex : indicateur de polyprescription, mise au point d'un outil applicable à un détournement impliquant une faible proportion de sujets : cas du RIVOTRIL)
Grenoble	Travaux de recherche expérimentale chez l'Animal : évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des nouvelles drogues de synthèse Expertise au niveau européen et international des nouvelles drogues de synthèse
Nancy	Gestion des NotS Thesaurus PsychoS pour le Système informatisé des CEIP
Paris	Gestion de l'enquête nationale sur la soumission chimique Développement du système informatisé des CEIP

3- ACTIONS D'ÉVALUATION, D'ANIMATION ET DE VALORISATION DU RÉSEAU DES CEIP RÉALISÉES EN 2006-2007

3.1 MODÉLISATION DES CEIP

En 2006, l'Afssaps et la DHOS ont engagé conjointement une réflexion sur la modélisation des CEIP et des CRPV afin de pérenniser ces structures en y créant des postes de Praticiens Hospitaliers (PH).

Cette réflexion a permis de déterminer, en fonction d'indicateurs pertinents (données démographiques et données d'activité), les ressources minimales en personnel pérenne nécessaires au fonctionnement des centres.

Les CEIP sont ainsi classés en deux groupes, en fonction des données démographiques concernant la population générale, la population médicale ainsi que le nombre de Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST). Cette classification prend également en compte la présence ou non d'un CAP comme centre associé.

	Part fixe (ETP)	Part variable (ETP)	Total ETP	CEIP
Groupe 1	1	0	1	Grenoble, Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Toulouse, Bordeaux, Caen
Groupe 2	1	0,25	1,25	Marseille, Nancy, Paris

Un guide d'aide à la contractualisation entre les ARH et les centres hospitaliers a été élaboré en incluant ce modèle de dotation en personnel pérenne retenu pour les CEIP et les CRPV.

Il appartiendra ensuite à chaque centre hospitalier de négocier avec les ARH, le financement des postes prévus par la modélisation.

3.2 MISE EN PLACE D'INDICATEURS D'ACTIVITÉ

L'Afssaps en collaboration avec le réseau des CEIP et le Comité de suivi des CEIP a continué à avancer la réflexion visant à mettre au point des indicateurs d'activité. Ces indicateurs tiennent compte des missions générales des CEIP mais aussi de la spécificité de chaque centre et de son rôle bien défini dans le réseau. Il a ainsi été souhaité que ces indicateurs évaluent la contribution de chaque centre à l'ensemble des résultats du réseau, et permettent également de suivre l'évolution du centre d'une année sur l'autre. L'organisation même du réseau des CEIP ne peut permettre de comparer rigoureusement les centres les uns par rapport aux autres.

Les indicateurs retenus sont les suivants :

1. Mission d'évaluation de la pharmacodépendance

- participation aux outils des CEIP : nombre de notifications pour 100 000 habitants pour les outils NotS, OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, Soumission chimique et SINTES,
- coordination d'un outil national ou d'un réseau national/ présidence d'une Commission,
- expertise et évaluation : nombre d'enquêtes par an.

2. Mission de recherche

- nombre de publications,
- nombre de recherches en cours.

3. Mission de formation et d'information

- nombre de demandes de renseignements pour 100 000 habitants,
- nombre de thèses et mémoires par an,
- nombre d'étudiants accueillis par an,
- nombre d'heures de cours par an.

3.3 VISITE DU RÉSEAU DES CEIP

L'Afssaps, en collaboration avec la DHOS a entrepris de réaliser un tour de France de l'ensemble des CEIP. Depuis leur création en 1990, cette démarche n'avait jamais été initiée. Monsieur Jean MARIMBERT, Directeur général de l'Afssaps, a ainsi missionné en novembre 2006 les services concernés de l'Afssaps afin de dresser un état des lieux du réseau, de promouvoir au niveau local et régional les missions et l'activité de chaque CEIP, et de relever les difficultés locales. L'autre but de ces visites est de promouvoir la création de postes de Praticien Hospitalier dans le cadre de la contractualisation sur les missions d'intérêt général et l'aide à la contractualisation.

La mission Afssaps-DHOS est notamment composée du Dr Anne CASTOT (Chef du département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments), de Monsieur Jean-Pierre GONDRAN (Directeur de l'administration et des finances de l'Afssaps), du Dr Carmen KREFT-JAIS (Chef de département délégué à la

pharmacovigilance), du Dr Nathalie RICHARD (Chef de l'unité stupéfiants et psychotropes) et d'au moins un pharmacien de son unité. Au moins un représentant de la DHOS est systématiquement présent (Dr Jérôme VERNOIS ou Dr Ann PARIENTE).

La délégation Afssaps-DHOS rencontre systématiquement la Direction générale des CHU, ses services financiers, les services de l'Hôpital collaborant avec le CEIP et quand cela est possible, les ARH concernées afin notamment d'expliciter la modélisation de ces centres et de promouvoir ainsi la création de postes de PH au sein de ces structures.

Ces visites sont également l'occasion d'apporter des clarifications sur le rattachement des CEIP et des centres associés, aux différents pôles hospitaliers, créés dans le cadre de la nouvelle gouvernance mise en place en janvier 2007. Il est en effet préférable que les CEIP soient intégrés dans les mêmes pôles que les CRPV et les CAP afin de conserver une synergie d'action entre ces trois réseaux.

Les centres visités ont été Nancy en novembre 2006, puis Bordeaux en janvier 2007, Paris en avril 2007, Marseille en mai 2007, Nantes en juillet 2007, Caen en septembre 2007, Grenoble en novembre 2007 et Lyon en décembre 2007. Les visites des trois autres centres sont programmées en février 2008 à Montpellier, avril 2008 à Toulouse et juin 2008 à Lille.

Un rapport de visite est rédigé systématiquement.

D'une façon très générale, il ressort que les CEIP sont très bien implantés localement et entretiennent des liens privilégiés avec les structures hospitalières et extra-hospitalières en relation avec la prise en charge des toxicomanes.

3.4 AVIS DU COMITÉ DE SUIVI DES CEIP

Le Comité de suivi des CEIP s'est réuni le 13 juin 2007. L'évaluation de l'activité du réseau des CEIP a été enrichie par la meilleure connaissance du fonctionnement des centres et de leur implantation qu'ont pu acquérir l'Afssaps et la DHOS grâce à la visite des CEIP initiée depuis la fin de l'année 2006.

La qualité de l'expertise réalisée par le réseau national de pharmacodépendance est reconnue au niveau national par les différentes instances.

L'implication des CEIP dans l'évaluation pré et post-AMM des médicaments psychoactifs est de plus en plus importante. Les CEIP participent également à de plus en plus de groupes de travail de l'Afssaps et notamment aux groupes de travail sur les médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie, sur les conditions de prescription et délivrance de médicament, sur les erreurs médicamenteuses, et sur les recherches biomédicales portant sur le médicament. En 2006, le réseau des CEIP a également participé activement, d'une part, à l'audition publique de l'HAS sur la thématique « Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins » et d'autre part, au Congrès de la Société française de toxicologie qui a eu lieu en novembre 2006 à Paris.

La qualité et l'intérêt des travaux réalisés en 2006 par l'ensemble des CEIP est encore une fois à souligner.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a évalué 29 dossiers dont l'expertise a été confiée aux CEIP. On notera plus particulièrement l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'iboga, une plante ayant des vertus hallucinogènes, ayant conduit en 2007 à son classement sur la liste des stupéfiants. Le Comité souligne également l'implication croissante des CEIP dans l'évaluation des plans de gestion des risques (PGR) : en 2006, quatre PGR ont été examinés par le réseau, dont trois concernant des traitements de substitution. Les CEIP ont également été sollicités par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes pour évaluer l'usage détourné de médicaments à des fins de dopage.

L'outil **OPPIDUM** confirme chaque année l'importance des données qu'il recueille sur les produits et les médicaments les plus utilisés par les toxicomanes et leurs nouveaux modes d'utilisation. Le nombre des observations collectées cette année a été le plus élevé depuis la mise en place de l'enquête. **OSIAP** est également un outil fondamental d'évaluation du détournement des médicaments qui complète et confirme les données des enquêtes des CEIP. Cet outil fait d'ailleurs l'objet d'un développement européen piloté par le réseau français. L'enquête **ASOS** permet d'avoir des données sur les conditions d'utilisation des antalgiques stupéfiants par le biais des ordonnances collectées dans les pharmacies.

DRAMES permet de suivre l'évolution des décès chez les toxicomanes et l'identification des substances en cause. C'est également un apport indispensable pour l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance. La collaboration avec les experts médico-judiciaires se développe d'année en année : l'enquête couvre actuellement 80% du territoire national et devrait recouvrir l'ensemble des régions dans les années futures.

Les résultats 2005/06 de l'**enquête nationale sur la soumission chimique** ont été présentés au cours du premier semestre 2007, à la fois en Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à l'occasion d'une matinée Presse organisée par l'Afssaps et lors d'une réunion publique à laquelle l'ensemble des acteurs concernés étaient invités.

Pour l'ensemble de ces outils, le Comité de suivi souhaite la création de Comités de pilotage pour chaque outil et la mise en place d'une assurance qualité. Ces Comités de pilotage permettront d'actualiser continuellement les outils des CEIP et de renforcer encore plus le sérieux des enquêtes dont la grande qualité est reconnue au plan national. Cette

proposition et la mise en place effective de ces Comités seront discutées au Comité technique des CEIP.

L'activité des CEIP en matière de formation reste toujours très importante et diversifiée, de même que le dynamisme des CEIP en matière de communications orales et de publication de posters.

Les cinquièmes ateliers de la pharmacodépendance de Biarritz, organisés par l'association des CEIP, sont programmés en 2007 (22-23 octobre 2007).

Les CEIP réalisent également un remarquable travail d'animation de réseau, par exemple le réseau des pharmaciens sentinelles, qui permet de mobiliser et de motiver, par un retour d'information, les professionnels de santé afin que ceux-ci participent aux enquêtes de pharmacodépendance.

Soulignons le rôle essentiel et la très grande implication des CEIP dans la création du nouveau **groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » à l'Afssaps.**

La mise en place de ce nouveau groupe de travail qui est rattaché à la Commission d'autorisation de mise sur le marché, a pour missions, d'une part, d'élaborer avec et pour l'Industrie pharmaceutique, des recommandations galéniques visant à limiter le détournement des médicaments et d'autre part, d'évaluer le rapport bénéfice/risque sur le plan galénique des médicaments identifiés comme « sensibles » en développement ou déjà commercialisés.

Le réseau des CEIP exerce un rayonnement important et grandissant au niveau européen et également au niveau international. Les CEIP et l'Afssaps ont en effet été sollicités au niveau international en participant à la préparation de la 34^{ème} réunion du Comité d'Experts de la Pharmacodépendance de l'OMS (28 au 31 mars 2006), en lui transmettant des informations sur neuf substances psychoactives faisant l'objet d'abus.

L'absence de système informatisé du réseau des CEIP engendre cependant l'impossibilité pour l'Afssaps et les CEIP d'avoir accès à une banque nationale de données sur la pharmacodépendance, ce qui a comme conséquence principale un ralentissement dans le rendu des requêtes, et certainement une perte d'informations, notamment en termes de signaux d'alerte. Le décret n°2007-157 du 5 février 2007 prévoit qu'un arrêté définira les modalités de fonctionnement d'un système informatique commun à tous les CEIP en vue de recueillir, d'enregistrer, d'évaluer et d'exploiter les données concernant les cas de pharmacodépendance et d'abus.

La création de **la banque nationale des cas de pharmacodépendance et d'abus** est ainsi inscrite dans le plan de développement des systèmes d'information de l'Afssaps pour l'année 2008.