

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé

OMS, Série de Rapports techniques

887

COMITÉ OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODÉPENDANCE

Trente et unième rapport



Organisation mondiale de la Santé

Genève 1999

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Comité OMS d'Experts de la Pharmacodépendance (1998 : Genève, Suisse)
Comité OMS d'Experts de la Pharmacodépendance : trente et unième rapport.

(OMS, série de rapports techniques ; 887)

1.Psychoanaleptiques — classification 2.Psychoanaleptiques — pharmacologie
3.Stupéfiants — classification 4.Stupéfiants — pharmacologie 5.Tabac — législation
6.Co-dépendance (Psychologie) 7.Ligne directrice 8.Traité I.Titre II.Série

ISBN 92 4 220887 6
ISSN 0373-3998

(Classification NLM: WM 270)

L'Organisation mondiale de la Santé est toujours heureuse de recevoir des demandes d'autorisation de reproduire ou de traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet et les demandes de renseignements doivent être adressées au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, qui se fera un plaisir de fournir les renseignements les plus récents sur les changements apportés au texte, les nouvelles éditions prévues et les réimpressions et traductions déjà disponibles.

© Organisation mondiale de la Santé, 1999

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Tous droits réservés.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

**Photocomposé à Hong Kong
Imprimé en Espagne**

99/12355 — Best-set/Fotojæe — 2200

Table des matières

1. Introduction	1
2. Examen critique des substances psychoactives	2
2.1 Critères d'inscription aux tableaux	2
2.1.1 Stupéfiants	2
2.1.2 Substances psychotropes	3
2.2 Dihydroétorphine	5
2.3 Ephédrine	6
2.4 Rémifentanil (DCI)	9
2.5 Proposition du Gouvernement espagnol	11
2.5.1 Aperçu de la proposition	11
2.5.2 Conclusions et recommandations	11
3. Préexamen de substances psychoactives	13
3.1 Benzodiazépines	13
3.2 Tabac	14
3.2.1 Examen antérieur	14
3.2.2 Convention-cadre internationale pour la lutte antitabac	14
3.2.3 Résumé et recommandation	15
3.3 Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)	15
3.4 4-Bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B)	17
3.5 <i>N</i> -Méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine (MBDB)	18
3.6 Zolpidem (DCI)	19
3.7 Substances devant faire l'objet d'un préexamen	20
4. Autres questions	21
4.1 Révision des directives	21
4.2 Nomenclature des substances	21
Remerciements	21
Bibliographie	22
Annexe	
Lettre adressée au Secrétaire général des Nations Unies pour lui soumettre la proposition du Gouvernement espagnol	23

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance

Genève, 23–26 juin 1998

Membres

Professeur Cai Zhi-Ji, Directeur, Institut national de la Pharmacodépendance, Université médicale de Beijing, Beijing, Chine

Dr P. Das Gupta, Drugs Controller General, Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi, Inde

Dr P.O. Emafo, GRA Benin City, Nigéria (*Président*)

Dr S. Haghghi, Directeur général, Aliments, Drogues et Laboratoires d'Analyses, Téhéran, République islamique d'Iran

Professeur U. Rydberg, Département des Neurosciences cliniques, Recherche clinique sur l'Alcoolisme et les Toxicomanies, Clinique Magnus Huss, Hôpital Karolinska, Stockholm, Suède

Dr E.M. Sellers, Professeur de Pharmacologie, Médecine et Psychiatrie, Centre de Recherche sur la Santé des Femmes, Women's College Hospital, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada (*Co-Rapporteur*)

Professeur W. Wieniawski, Président, Commission de la Pharmacopée polonaise, Varsovie, Pologne (*Co-Rapporteur*)

Représentants d'autres organisations¹

Association mondiale de Psychiatrie (AMP)

Professeur N. Sartorius, Président, Association mondiale de Psychiatrie, Genève, Suisse

Conseil international sur les Problèmes de l'Alcoolisme et des Toxicomanies (CIPAT)

Dr L. Ramström, Conseil international sur les Problèmes de l'Alcoolisme et des Toxicomanies, Lausanne, Suisse

Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM)

Mme M. Cone, Vice-Présidente pour les Affaires scientifiques, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, Genève, Suisse

Industrie mondiale de l'Automédication responsable (WSMI)

Dr J.A. Reinstein, Directeur général, Industrie mondiale de l'Automédication responsable, Londres, Angleterre

Dr H.M. Druce, Directeur, Clinical Research, Whitehall-Robins Healthcare, Madison, NJ, Etats-Unis d'Amérique

Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS)

Dr N. Cortes-Maramba, Membre, Organe international de Contrôle des Stupéfiants, Vienne, Autriche

¹ Organisation invitée qui n'a pu se faire représenter: Organisation internationale des Unions de Consommateurs (IOCU).

Organisation internationale de Police criminelle (OIPC/INTERPOL)

M.P. Grand, Spécialiste, Sous-Direction des Drogues, Organisation internationale de Police criminelle, Lyon, France

Programme des Nations Unies pour le Contrôle international des Drogues (PNUCID)

Dr H. Stead, Conseiller technique, Programme des Nations Unies pour le Contrôle international des Drogues, Vienne, Autriche

Secrétariat

Dr J.E. Idänpään-Heikkilä, Directeur, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

M.T. Yoshida, Psychotropes et Stupéfiants, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

Dr K.D. Hutchinson, Drug Sciences Specialist, Office of Diversion Control, Drug Enforcement Agency, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*Conseiller temporaire*)

Dr M. Klein, Center for Drug Evaluation Research, Food and Drug Administration, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique (*Conseiller temporaire*)

Dr K. Szendrei, Professeur honoraire, Université Albert Szent-Györgyi, Szeged, Hongrie (*Conseiller temporaire*)

1. Introduction

Le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance s'est réuni à Genève du 23 au 26 juin 1998. Le Dr V.K. Lepakhin, Sous-Directeur général, qui a ouvert la réunion, a souligné l'importance du rôle joué par le Comité dans le système international de lutte contre la drogue. Depuis la fondation de l'OMS en 1948, c'est au Comité, qui a été créé spécifiquement à cette fin, qu'il incombe de procéder à l'évaluation médicale et scientifique du potentiel d'abus des substances engendrant la dépendance et de formuler des recommandations à la Commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies quant à leur contrôle au niveau international. La première réunion du Comité, qui s'appelait alors Comité d'experts des Médicaments engendrant l'Accoutumance, a eu lieu en 1949 et a porté sur l'examen de plusieurs nouveaux stupéfiants. Le nom du Comité a ensuite été modifié à plusieurs reprises jusqu'à sa seizième réunion en 1968, date à laquelle il a pris le nom de Comité d'experts de la Pharmacodépendance. Depuis l'entrée en vigueur de la Convention sur les substances psychotropes en 1976, le Comité a évalué non seulement des stupéfiants, mais également des substances psychotropes. Les recommandations concernant le contrôle à appliquer aux substances examinées sont souvent appelées «recommandations en matière d'inscription aux tableaux», les listes de substances placées sous contrôle étant appelées «tableaux» dans les Conventions. La quasi-totalité des recommandations de l'OMS en matière d'inscription des substances aux tableaux ont été acceptées par la Commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies, avec des modifications mineures dans quelques très rares cas. Selon cette procédure, l'OMS et l'Organisation des Nations Unies ont inscrit aux différents tableaux 115 stupéfiants et 111 substances psychotropes. Cela montre l'importance du rôle joué par le Comité dans l'actualisation constante du système international de lutte contre la drogue. Le Dr Lepakhin a souligné le haut niveau d'impartialité et d'objectivité requis lors de l'examen des substances, du fait de l'importance des répercussions commerciales et autres des recommandations concernant leur inscription aux différents tableaux.

Le Dr J. Idänpään-Heikkilä, Directeur de la Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques à l'OMS, a rappelé les fonctions normatives de cette Division en matière de substances pharmaceutiques et a expliqué la relation étroite entre ses activités et les travaux du Comité.

2. Examen critique des substances psychoactives

2.1 Critères d'inscription aux tableaux

Lorsqu'il formule des recommandations relatives à l'inscription d'une substance à un tableau, le Comité se fonde sur les conventions applicables en matière de contrôle des drogues et sur les directives adoptées par le Conseil exécutif de l'OMS (1). Le Comité a décidé de conserver les critères d'inscription aux tableaux utilisés jusqu'alors afin d'assurer la continuité nécessaire dans l'application des conventions de contrôle des drogues. Les points principaux des critères sont exposés ci-dessous.

2.1.1 Stupéfiants

Les directives du Conseil exécutif indiquent que, pour les substances visées par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le Comité devra d'abord déterminer si la substance à l'examen a des effets morphiniques, cocaïniques ou cannabiques, ou si elle peut être transformée en une substance déjà inscrite à l'un des tableaux et possédant de tels effets. Si l'une ou l'autre de ces conditions est remplie, le Comité devra alors déterminer si la substance:

- peut donner lieu à des abus semblables et produire des effets nocifs analogues à ceux des substances inscrites au Tableau I ou au Tableau II; ou
- peut être transformée en une substance déjà inscrite au Tableau I ou au Tableau II.

Une telle détermination est nécessaire, car la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 indique que la similarité à la fois au niveau du potentiel d'abus et des effets nocifs par rapport à des substances déjà inscrites au Tableau I ou au Tableau II est le critère à utiliser pour les recommandations en matière d'inscription des substances aux tableaux. Les substances sont inscrites comme suit:

Tableau I ou II Si une substance peut donner lieu à des abus semblables et produire des effets nocifs analogues à ceux des substances inscrites au Tableau I ou au Tableau II, ou peut être transformée en une substance déjà inscrite au Tableau I ou au Tableau II.

Une substance inscrite au Tableau I peut également être inscrite au Tableau IV s'il s'avère qu'elle:

Tableau IV «est particulièrement susceptible de donner lieu à des abus et de produire des effets nocifs . . . et que ce danger n'est pas compensé par des avantages

thérapeutiques appréciables que ne posséderaient pas des substances autres que celles du Tableau IV» (2).

Le Tableau III ne contient que des préparations exemptées, de composition spécifiée, contenant des substances inscrites au Tableau I ou au Tableau II.

On peut citer comme exemples des stupéfiants inscrits aux trois principaux tableaux de la Convention de 1961:

<i>Tableau I</i>	cannabis, cocaïne, héroïne, morphine, péthidine
<i>Tableau II</i>	codéine, dihydrocodéine, pholcodine
<i>Tableau IV</i>	cannabis, héroïne

2.1.2 **Substances psychotropes**

La Convention de 1971 sur les substances psychotropes définit comme suit le rôle de l'OMS dans le processus d'inscription aux tableaux des substances visées par cette Convention:

«Si l'Organisation mondiale de la Santé constate:

- a) que ladite substance peut provoquer:
 - i) 1) un état de dépendance, et
 - 2) une stimulation ou une dépression du système nerveux central donnant lieu à des hallucinations ou à des troubles de la fonction motrice ou du jugement ou du comportement ou de la perception ou de l'humeur, ou
 - ii) des abus et des effets nocifs comparables à ceux d'une substance du Tableau I, II, III ou IV, et
- b) qu'il existe des raisons suffisantes de croire que la substance donne ou risque de donner lieu à des abus tels qu'elle constitue un problème de santé publique et un problème social justifiant qu'elle soit placée sous contrôle international,

elle communiquera à la Commission [des Stupéfiants] une évaluation de cette substance, ou elle indiquera notamment la mesure dans laquelle la substance donne ou risque de donner lieu à des abus, le degré de gravité du problème de santé publique et du problème social et le degré d'utilité de la substance en thérapeutique, ainsi que des recommandations sur les mesures éventuelles de contrôle auxquelles il serait opportun de l'assujettir à la lumière de cette évaluation» (3).

En ce qui concerne le choix d'un tableau particulier, le Comité d'experts utilise les critères supplémentaires suivants, établis pour la première fois lors de sa dix-septième réunion en 1969, lors de

l'examen du système international, nouveau à l'époque, de contrôle des substances psychotropes:

- «*Tableau I* Substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque particulièrement grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est très limitée ou inexistante.
- Tableau II* Substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible à moyenne.
- Tableau III* Substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique mais dont la valeur thérapeutique est moyenne à grande.
- Tableau IV* Substances susceptibles d'abus dans une mesure constituant un risque faible mais non négligeable pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible à grande» (4).

Le Comité a confirmé ces critères lors de sa vingt-neuvième réunion en 1994 et a adopté les directives pratiques complémentaires suivantes:

«Lorsque les critères de 1969 ne s'appliquent qu'en partie, les recommandations concernant l'inscription d'une substance à un tableau devraient accorder plus d'importance au risque pour la santé publique qu'à la valeur thérapeutique.

Nonobstant ce qui précède, l'inscription au Tableau I ne devrait être recommandée que lorsque les critères de 1969 sont totalement satisfaits, tant en ce qui concerne la valeur thérapeutique que le risque pour la santé publique» (5).

Ainsi, lorsqu'une substance psychotrope est susceptible d'abus dans une mesure constituant un risque «non négligeable» pour la santé publique, elle devrait être inscrite au Tableau IV, quelle que soit son utilité thérapeutique. Si le risque pour la santé publique est «sérieux», la substance devrait être inscrite soit au Tableau II, soit au Tableau III, selon son utilité thérapeutique. En principe, l'inscription au Tableau I d'une substance possédant une utilité thérapeutique est exclue. De plus, l'absence d'utilité thérapeutique ne doit pas être utilisée pour justifier une recommandation d'inscription d'une substance au Tableau I si le risque d'abus associé à cette substance ne constitue pas un «risque particulièrement grave» pour la santé publique et pour la société.

On peut citer comme exemples de substances psychotropes inscrites aux quatre tableaux de la Convention de 1971:

<i>Tableau I</i>	(+)-lysergide (LSD), mescaline
<i>Tableau II</i>	amphétamines, ¹ méthylphénidate, sécobarbital
<i>Tableau III</i>	amobarbital, pentobarbital, flunitrazéпам
<i>Tableau IV</i>	la plupart des benzodiazépines, phénobarbital, pémoline

2.2 Dihydroétorphine²

Identification de la substance

Dihydroétorphine (N° CAS 14357-76-7), ou 7,8-dihydro-7- α -[1-(*R*)-hydroxy-1-méthylbutyl]-6,14-endo-éthanotétrahydrooripavine.

Examen antérieur

En 1996, à sa trentième réunion, le Comité avait recommandé que la dihydroétorphine fasse l'objet d'un examen critique.

Analogie avec des substances connues et effets sur le système nerveux central

La dihydroétorphine est chimiquement analogue à l'étorphine, qui est inscrite au Tableau I de la Convention de 1961. Les études sur l'animal indiquent que, du point de vue pharmacologique, la dihydroétorphine est un analgésique très puissant, 6000 fois plus puissant que la morphine chez la souris et 11000 fois chez le lapin. Chez ces espèces, le pic d'analgésie est atteint 15 minutes après injection sous-cutanée de dihydroétorphine, et la durée de l'effet analgésique est de 60 à 90 minutes, c'est-à-dire moins que dans le cas de la morphine (120 à 150 minutes). Des tests de liaison avec ligand radiomarqué indiquent que la dihydroétorphine est un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ .

Potentiel dépendogène

Les études sur l'animal indiquent que la dihydroétorphine possède un important potentiel de dépendance psychologique, 5000 à 10000 fois plus élevé que celui de la morphine lors de tests d'auto-administration chez le rat, 500 et 100 fois plus élevé que celui de la morphine et de l'héroïne, respectivement, lors d'études d'auto-administration chez le singe, et 8000 et 1000 fois plus élevé que celui de la morphine et de l'héroïne lors d'études de discrimination chez le rat. Toutefois, les études sur l'animal montrent que le potentiel de dépendance physique de la dihydroétorphine est relativement faible. Les syndromes de sevrage observés avec la dihydroétorphine chez des souris lors de

¹ Le terme « amphétamines » désigne l'amphétamine, la méthamphétamine et leurs stéréoisomères. Ces termes sont utilisés dans le présent rapport de préférence aux DCI, car ils sont plus largement utilisés dans le contexte du contrôle des drogues.

² Dans les noms de substances composés, contenant à la fois des préfixes chimiques et une DCI, cette dernière est écrite en italique.

tests de saut compulsif (effet analgésique) étaient plus faibles qu'avec la morphine. Lors de tests de précipitation du syndrome de sevrage et de tests de sevrage brutal chez le singe, les syndromes dus à la dihydroétorphine étaient significativement moins graves que ceux dus à la morphine.

Abus effectif et/ou indices d'une probabilité d'abus

La dihydroétorphine a donné lieu à des abus peu après sa commercialisation en Chine en 1992. Bien qu'indiquée comme analgésique, cette substance était également utilisée contre le syndrome de sevrage dû aux opiacés. L'abus de la dihydroétorphine s'est très rapidement étendu dans le pays. Des études épidémiologiques ont montré deux types de raisons poussant les consommateurs à l'abus de dihydroétorphine, les unes iatrogènes et les autres sociales. Un groupe de sujets a commencé à utiliser le produit à des fins médicales, mais a augmenté les doses du fait de l'apparition rapide d'une tolérance, et les propriétés puissamment dépendogènes de la dihydroétorphine ont joué un rôle majeur dans le déclenchement du comportement addictif. Les opiomanes constituent un autre groupe de personnes prenant la substance en remplacement de l'héroïne en raison de son plus fort potentiel de dépendance psychologique, de son coût moins élevé et d'une réglementation moins stricte.

Utilité thérapeutique

La dihydroétorphine a été homologuée en Chine en décembre 1992 pour le soulagement des fortes douleurs aiguës. Elle n'est cependant pas utile pour le traitement substitutif dans le sevrage opiacé en raison de sa brève durée d'action.

Recommandation

La dihydroétorphine est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes μ . Sur la base de ses propriétés pharmacologiques et du potentiel de dépendance démontré lors d'études animales, et compte tenu du type d'abus observés en Chine, il a été établi que la dihydroétorphine est susceptible de provoquer des abus et des effets nocifs comparables à ceux d'une substance du Tableau I de la Convention de 1961. Il a par conséquent été recommandé d'inscrire la dihydroétorphine au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

2.3 Ephédrine

Identification de la substance

L'éphédrine ou 2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol existe sous la forme de quatre stéréo-isomères et deux racémiques. Les quatre stéréo-isomères traditionnellement appelés *l*-éphédrine, *d*-éphédrine,

l-pseudoéphédrine et *d*-pseudoéphédrine, sont maintenant décrits, respectivement, en tant que (-)-éphédrine, (+)-éphédrine, (-)-pseudoéphédrine et (+)-pseudoéphédrine. Du point de vue chimique, la (-)-éphédrine est le (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol. Le racémique, ou (±)-éphédrine, est le (1*RS*,2*SR*)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol.

Examen antérieur

En 1996, à sa trentième réunion, le Comité avait recommandé que l'éphédrine fasse l'objet d'un examen critique.

Analogie avec des substances connues et effets sur le système nerveux central

L'éphédrine est chimiquement et pharmacologiquement analogue aux amphétamines. Elle est également analogue à la cathine, qui est la (+)-norpseudoéphédrine. L'éphédrine est à la fois un agoniste α et β -adrénergique et augmente la production de norépinéphrine par les neurones du système sympathique. En général, l'éphédrine est considérée comme un stimulant du système nerveux central moins puissant que les amphétamines, mais comme un bronchodilatateur plus efficace. L'éphédrine augmente l'activité motrice et la vigilance et diminue la sensation de fatigue. Elle réduit l'appétit et favorise la perte de poids.

Potentiel dépendogène

Chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie, la (-)-éphédrine, la (+)-amphétamine (DCI = dexamfétamine), la (+)-méthamphétamine (DCI = métamfétamine), la phenmétrazine et le méthylphénidate injectés par voie sous-cutanée provoquaient une augmentation similaire de la fréquence respiratoire et de la tension artérielle et des types similaires d'effets subjectifs, notamment l'euphorie. Ces substances ne différaient que par leur activité relative. Par la suite, on a étudié l'administration orale d'éphédrine. A nouveau, la (-)-amphétamine (DCI = lévamfétamine) et d'autres stimulants amphétaminiques ne différaient de l'éphédrine que par leur activité relative. La (-)-éphédrine était cinq fois moins puissante que l'amphétamine en ce qui concernait la production d'effets subjectifs et physiologiques de type amphétaminique chez des toxicomanes, mais était plus puissante que l'amfépramone.

Chez des singes rhésus entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne, la (-)-éphédrine maintenait des taux de réponse supérieurs à ceux du soluté physiologique lors de tests de substitution. Chez des rats entraînés à distinguer la cocaïne d'un placebo, la (-)-éphédrine était assimilée à la cocaïne (phénomène de généralisation), mais

légèrement moins que la (+)-amphétamine. L'éphédrine était assimilée à la cocaïne et à la (+)-amphétamine lors d'autres études de discrimination chez le rat. Chez des singes entraînés à l'auto-administration d'amphétamines, une dose orale de 10mg de racémique d'éphédrine était assimilée à l'amphétamine. Chez des singes entraînés à l'auto-administration de cocaïne, la (-)-éphédrine et le racémique avaient des effets renforçateurs marqués. La (+)-éphédrine était à la fois moins efficace et moins puissante que l'isomère (-) dans les tests de généralisation à l'amphétamine.

Abus effectif et/ou indices d'une probabilité d'abus

Parmi les 50 pays ayant retourné les questionnaires à l'OMS, 46 indiquaient que l'éphédrine était disponible dans le pays pour l'usage médical. Les 12 pays suivants ont indiqué l'existence d'abus actuels ou passés ou de trafics illicites d'éphédrine présumés associés à ces abus: Allemagne, Belgique, Burkina Faso, Chine, Costa Rica, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, France, Irlande, Slovaquie, Soudan et Thaïlande. Bien qu'il soit difficile d'obtenir des données quantitatives, l'ampleur des abus d'éphédrine était suffisante pour que certains pays mettent en œuvre diverses mesures réglementaires. Actuellement, les problèmes d'abus semblent particulièrement graves dans certains pays d'Afrique. Les abus connus semblent porter sur des produits ne contenant que de l'éphédrine. Aux Etats-Unis d'Amérique, les abus portent également sur des associations contenant de l'éphédrine dans des préparations d'herboristerie.

Le Comité a été informé du problème posé par le détournement de l'éphédrine. En particulier, d'après la documentation fournie par l'Organe international de contrôle des stupéfiants, il apparaît que quelques pays servent de principaux fournisseurs d'éphédrine à d'autres pays, dans lesquels il existe une importante différence, représentant probablement les quantités détournées, entre les quantités requises pour l'usage autorisé et les quantités importées. L'éphédrine est également utilisée comme précurseur pour la synthèse de la méthamphétamine, et est dans ce cas exportée et importée sous forme de préparations pharmaceutiques.

Utilité thérapeutique

L'éphédrine est largement utilisée comme bronchodilatateur pour le traitement symptomatique du bronchospasme réversible, qui peut accompagner l'asthme, la bronchite, l'emphysème et d'autres maladies pulmonaires obstructives. L'éphédrine est utilisée par voie parentérale pour traiter l'hypotension et l'état de choc en raison de son effet comme vasoconstricteur et comme stimulant cardiaque. Elle

est également utilisée dans des indications moins courantes comme l'obésité, le mal des transports et l'énurésie.

L'usage très répandu de l'éphédrine comme médicament est attesté par le fait que 92% des pays ayant répondu au questionnaire OMS (46 sur 50) ont indiqué une utilisation thérapeutique de l'éphédrine. Certains pays ont indiqué la présence sur le marché d'un grand nombre de produits pharmaceutiques contenant de l'éphédrine, souvent en association avec d'autres substances.

Recommandation

Sur la base des données disponibles concernant le profil pharmacologique, le potentiel dépendogène et la probabilité d'abus de l'éphédrine, les problèmes de santé publique et les problèmes sociaux associés à l'abus de cette substance sont considérés comme importants. Le problème actuel paraît particulièrement grave dans certains pays d'Afrique. Le Comité a par conséquent recommandé d'inscrire la (-)-éphédrine et son racémique au Tableau IV de la Convention de 1971. L'isomère (+) est notablement moins puissant que l'isomère (-). En formulant cette recommandation, le Comité a noté que, conformément à la Convention de 1971, les associations contenant de l'éphédrine pourraient bénéficier d'une exemption.

Le Comité a également noté qu'en raison d'un chevauchement des dispositions des Conventions de 1971 et de 1988,¹ il pouvait être difficile d'exercer une réglementation internationale totalement efficace. Les interrelations entre ces conventions et leur interprétation devront être clarifiées par les organismes internationaux appropriés, dont l'Organe international de contrôle des stupéfiants et l'OMS. De plus, le Comité a recommandé que l'OMS et l'Organe international de contrôle des stupéfiants définissent des moyens de mettre en garde les Etats Membres exportant des préparations pharmaceutiques d'éphédrine quant au potentiel d'abus de ces préparations et au risque d'utilisation en tant que précurseur de stimulants illicites.

2.4 **Rémifentanil (DCI)**

Identification de la substance

Le rémifentanil (N° CAS 132875-61-7) ou ester méthylique de l'acide 1-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-4-(phénylpropionylamino)-pipéridine-4-carboxylique, est également connu sous la dénomination GI87084X. Le chlorhydrate de rémifentanil (N° CAS 132539-07-2)

¹ Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, 1988.

est également connu sous la dénomination GI87084B. La molécule ne contenant pas d'atome de carbone asymétrique, il ne peut y avoir ni stéréo-isomère ni racémique.

Examen antérieur

En 1996, à sa trentième réunion, le Comité avait recommandé que le rémifentanil fasse l'objet d'un examen critique.

Analogie avec des substances connues et effets sur le système nerveux central

Le rémifentanil est classé comme agoniste relativement sélectif des récepteurs opioïdes μ , avec un profil analogue à celui du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil, mais avec une durée d'action ultra-courte. Une comparaison d'activité réalisée au moyen de tests de liaison *in vitro* spécifiques des récepteurs opioïdes μ a montré une activité analogue pour le rémifentanil et le fentanyl. L'activité analgésique du rémifentanil était analogue à celle du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil chez le rat, la souris et le chien.

Lors d'études de pharmacologie clinique, le rémifentanil a montré des propriétés, y compris les effets indésirables, similaires à celles des autres analogues du fentanyl. Les effets indésirables les plus graves ont été attribués aux propriétés du rémifentanil en tant qu'agoniste des récepteurs opioïdes μ et consistaient en hypotension, bradycardie, rigidité musculaire et dépression respiratoire.

Potentiel dépendogène

Des signes de sevrage sont apparus chez des rats après l'arrêt de l'administration du rémifentanil. Le rémifentanil remplaçait la morphine chez des singes morphinodépendants sevrés. Il exerçait un effet renforçateur lors d'études d'auto-administration chez le singe. Chez l'homme, les effets subjectifs très rapides du rémifentanil chez des sujets ayant pris des opiacés mais non dépendants ne différaient pas de façon significative de ceux du fentanyl. Lors d'une autre étude portant sur des sujets n'ayant pas d'antécédents d'exposition aux opiacés, l'euphorie survenait avec pratiquement la même incidence avec le rémifentanil, le fentanyl et l'alfentanil.

Abus effectif et/ou indices d'une probabilité d'abus

Un cas d'abus du rémifentanil et de surdosage par administration intranasale a été observé lors de l'étude clinique du produit. Le rémifentanil avait été administré pendant une période de plusieurs semaines, ce qui a entraîné un surdosage avec perte de conscience, tachycardie, dépression respiratoire et convulsions. Après traitement en unité de soins intensifs, le patient s'est rétabli.

Utilité thérapeutique

Le rémifentanyl est utilisé comme analgésique pendant l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, en anesthésie postopératoire et en analgésie postopératoire sous monitoring. Le rémifentanyl bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans 17 pays.

Recommandations

Le rémifentanyl est un agoniste des récepteurs opioïdes μ à action courte. Sur la base de ses propriétés pharmacologiques et de son potentiel dépendogène, le rémifentanyl est jugé susceptible de donner lieu à des abus analogues et de produire des effets nocifs analogues à ceux des substances du Tableau I de la Convention de 1961. Le Comité a par conséquent recommandé d'inscrire le rémifentanyl au Tableau I de la Convention de 1961.

2.5 Proposition du Gouvernement espagnol

2.5.1 Aperçu de la proposition

En 1997, le Gouvernement espagnol a soumis une proposition au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies visant à modifier la Convention de 1971 en ajoutant aux Tableaux I et II les isomères, les esters et les éthers de substances psychotropes déjà inscrites à ces tableaux, ainsi que tout composé chimique modifié produisant des effets analogues à ceux produits par les substances originales (désigné ici par «analogue»). Cette proposition a été transmise au Comité d'experts en vue de ses recommandations. Une traduction française de la proposition figure en annexe au présent rapport. La proposition du Gouvernement espagnol recommande également de placer sous contrôle les sels de ces substances. Le Comité n'a pas examiné la question des sels, car les sels des substances inscrites aux tableaux de la Convention sont déjà soumis au contrôle international. Une analyse approfondie des avantages et inconvénients potentiels de la proposition du Gouvernement espagnol a abouti aux conclusions suivantes.

2.5.2 Conclusions et recommandations

En ce qui concerne l'inscription aux tableaux des analogues ou de «tout composé chimique modifié produisant des effets similaires à ceux produits par les substances originales», le Comité était de l'avis que l'extension du contrôle de façon collective à des groupes de substances apparentées aux substances inscrites aux Tableaux I et II mais potentiellement différentes du point de vue pharmacologique pourrait être incompatible avec la procédure d'inscription aux tableaux stipulée à l'article 2 de la Convention de 1971, dans lequel il

est demandé à l'OMS d'évaluer les substances individuellement. De plus, l'absence de spécificité de telles désignations de groupe pourrait conduire à des problèmes, par exemple à un désaccord entre les parties, au sujet de la gamme exacte des substances placées sous contrôle. En ce qui concerne l'inscription des esters et des éthers, la même question pourrait se poser quant à la conformité à l'article 2 de la Convention de 1971. De plus, les avantages d'une telle extension du contrôle seraient assez limités. Bien que difficile à évaluer, la mise sous contrôle des analogues, des esters et des éthers aurait probablement un impact négatif sur les activités légitimes de production industrielle et de recherche utilisant ces substances.

Pour ces raisons, le Comité n'a pas recommandé de modifier les Tableaux I et II de la Convention de 1971 en vue d'étendre le contrôle international de façon collective aux esters, éthers et analogues de substances sous contrôle. Il a toutefois noté que le contrôle pouvait être appliqué au niveau national aux activités criminelles portant sur des analogues de substances placées sous contrôle, sans étendre de contrôles administratifs et réglementaires superflus aux mêmes substances lorsqu'elles sont utilisées à des fins légitimes de production industrielle et de recherche. Dans un pays, une telle démarche a été adoptée avec succès en n'appliquant les contrôles qu'à certains actes criminels portant sur des analogues. Les gouvernements qui connaissent l'existence, dans leur pays, de problèmes posés par des analogues doivent examiner s'il est souhaitable d'adopter des mesures similaires de contrôle sélectif, option qui ne serait pas prévue par la Convention de 1971 une fois les analogues placés sous contrôle.

Dans certains pays, il est très difficile d'adopter des contrôles à l'échelon national pour les nouveaux analogues synthétisés dans des laboratoires clandestins. Dans l'idéal, les mesures de contrôle nationales et internationales devraient être élaborées parallèlement. L'OMS devra par conséquent accélérer l'examen critique des substances portées à son attention par les gouvernements.

En ce qui concerne l'inscription des isomères aux tableaux, le Comité a reconnu le besoin d'une clarification et est convenu qu'il serait possible d'y parvenir en modifiant une phrase dans la proposition du Gouvernement espagnol au sujet des substances à inscrire au Tableau I. Le membre de phrase en question pourrait se lire comme suit (la modification est soulignée):

«Les stéréo-isomères, s'ils ne sont pas expressément exclus, des substances psychotropes inscrites à ce Tableau chaque fois que l'existence de tels stéréo-isomères est compatible avec la nomenclature chimique spécifique de ce Tableau.»

Cette modification rend la proposition précise sur le plan chimique et compatible avec l'interprétation actuelle des tableaux. Ainsi modifiée, la proposition fournirait une clarification explicite de la nature des isomères placés sous contrôle, y compris les racémiques.

En ce qui concerne les stéréo-isomères inscrits aux Tableaux II, III et IV, la confusion due au manque de cohérence dans la nomenclature actuelle devra être levée au moyen de directives d'interprétation élaborées par un organe international approprié, par exemple l'Organe international de contrôle des stupéfiants, en collaboration avec l'OMS.

3. **Préexamen de substances psychoactives**

Le Comité procède au préexamen d'une substance psychoactive pour déterminer si celle-ci doit faire l'objet d'un examen critique dans l'optique de sa mise sous contrôle international en vertu de la Convention de 1961 ou de la Convention de 1971. Un examen critique peut être jugé nécessaire si l'OMS dispose d'informations susceptibles de justifier l'inscription de la substance à un tableau.

3.1 **Benzodiazépines**

Jusqu'en 1994, la plupart des benzodiazépines étaient inscrites au Tableau IV de la Convention de 1971. A sa vingt-neuvième réunion en 1994, le Comité a recommandé de transférer le flunitrazépam au Tableau III et a recommandé de soumettre l'alprazolam et le diazépam à un préexamen. Toutefois, le Comité estimait, comme il l'a déclaré à sa trentième réunion en 1996, qu'il serait préférable d'examiner les benzodiazépines en tant que classe. Il a par conséquent recommandé de procéder, à sa réunion de 1998, à un préexamen de plusieurs benzodiazépines représentatives (par exemple alprazolam, bromazépam, chlordiazépoxyde, diazépam, témazépam) ainsi que de toute autre benzodiazépine identifiée par le Secrétariat selon certains critères (augmentation de l'abus, trafic illicite ou activité criminelle en relation avec la benzodiazépine en question).

Recommandation

L'examen des données publiées donne suffisamment d'informations pour laisser à penser que quelques benzodiazépines pourraient être davantage susceptibles que d'autres de donner lieu à des abus. Il faut souligner le fait que le flunitrazépam, le diazépam et les formes injectables de témazépam comportent davantage de risques d'abus

que les autres benzodiazépines. Lors d'études sur des sujets ayant des antécédents d'abus de drogues, le diazépam présentait un risque d'abus comparable à celui du pentobarbital, substance inscrite au Tableau III de la Convention de 1971.

Parmi les trois benzodiazépines susmentionnées, le flunitrazépam a déjà été transféré au Tableau III. En ce qui concerne le témazépam, le risque élevé d'abus ne s'applique qu'aux préparations injectables, qui ne sont disponibles et ne donnent lieu à des abus que dans une zone géographique limitée. C'est pourquoi seul le diazépam remplit le critère de recommandation d'examen critique, à savoir l'existence d'informations susceptibles de justifier son transfert au Tableau III de la Convention de 1971.

Au cours du processus d'examen, le Comité a demandé que les Etats Membres soient spécifiquement invités à préparer un commentaire sur l'impact du classement des benzodiazépines sur leur utilisation et leur abus.

Certaines benzodiazépines, comme l'alprazolam et le triazolam, peuvent être davantage susceptibles de produire des effets indésirables que les autres. Cependant, les informations actuellement disponibles ne suffisent pas à recommander leur examen critique.

3.2 Tabac

3.2.1 Examen antérieur

Lors de son préexamen de la nicotine à sa trentième réunion en 1996, le Comité n'avait pas recommandé l'examen critique de cette substance car, avec les préparations existantes de nicotine, les taux sanguins n'atteignent pas une valeur suffisamment élevée pour produire les effets psychotropes visés par la Convention de 1971, et il n'existe pas d'indice d'abus significatif de ces préparations. Toutefois, le Comité a recommandé que le tabac soit soumis à un préexamen, car le tabagisme peut conduire à des concentrations sanguines de nicotine plus élevées, avec des risques plus importants d'abus et de problèmes de santé publique.

3.2.2 Convention-cadre internationale pour la lutte antitabac

Alors que les conventions existantes ne conviennent pas pour la réglementation du tabac, l'OMS a mis en œuvre une procédure visant à élaborer une convention-cadre en y incluant une stratégie destinée à encourager les Etats Membres à adopter des politiques complètes de lutte antitabac et à s'occuper des aspects de la lutte contre le tabagisme qui transcendent les frontières nationales (WHA49.17). Cette convention devrait voir le jour dans un proche avenir.

3.2.3 **Résumé et recommandation**

Le tabagisme induit une dépendance, provoque de graves problèmes de santé publique et n'a aucune utilité thérapeutique. Cependant, si l'on en juge d'après les mesures de contrôle prévues, les critères d'inscription aux tableaux et les substances déjà placées sous contrôle, les mesures internationales existantes de contrôle des drogues applicables aux stupéfiants et aux substances psychotropes semblent inadaptées au contrôle du tabac, une substance naturelle dépendogène largement utilisée à des fins non médicales au moment de l'adoption des conventions pertinentes. Même si les nouvelles informations indiquent que les risques pour la santé sont plus grands que ceux que l'on connaissait déjà, le tabac ne satisfait pas aux critères d'inscription aux tableaux dans le cadre des traités internationaux actuels en matière de contrôle des drogues. De plus, une fois placé sous contrôle, l'interdiction totale serait la seule mesure de contrôle applicable au tabac, car l'approvisionnement réglementé des substances placées sous contrôle n'est pas autorisé pour des fins non médicales et non scientifiques.

La convention-cadre internationale pour la lutte antitabac devrait permettre d'atteindre le résultat escompté par le Comité en 1996 lorsqu'il a demandé le préexamen du tabac. Par conséquent, l'examen critique du tabac n'est pas recommandé.

Comme la nicotine présente dans le tabac est une substance dépendogène et que l'OMS possède une expérience considérable de l'application des conventions de 1961 et de 1971, le Comité a recommandé que des experts de ces questions soient invités à participer à l'élaboration de la convention-cadre pour la lutte antitabac.

Enfin, le Comité a demandé qu'un rapport sur l'état d'avancement de la convention-cadre soit présenté à chacune de ses réunions ultérieures jusqu'à l'adoption de ladite convention. Ce faisant, le Comité désire manifester son intérêt marqué pour cette question ainsi que l'urgence de la mise sous contrôle de substances dépendogènes affectant la santé publique au niveau international.

3.3 **Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)**

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), dont le sel de sodium est connu sous le nom d'oxybate de sodium, est un métabolite de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et est naturellement présent dans l'encéphale humain. Le GHB possède une affinité pour au moins deux sites de liaison dans l'encéphale, un site de liaison spécifique du GHB et le récepteur GABA_B. L'affinité pour le GHB est environ

1000 fois plus grande à son site de liaison spécifique qu'au niveau du récepteur GABA_B. Le GHB peut affecter plusieurs systèmes neurotransmetteurs. Il peut augmenter les taux d'acétylcholine et de sérotonine et abaisser les concentrations de norépinéphrine dans des régions spécifiques de l'encéphale. Il peut produire des effets de type opioïde et, bien que certains de ces effets puissent être supprimés par l'effet antagoniste de la naloxone, celle-ci ne se lie pas au site de liaison spécifique du GHB, et le GHB ne se lie pas aux récepteurs opioïdes μ , δ ou κ . Les effets du GHB sur le système dopaminergique sont complexes. On peut observer une inhibition de la libération de dopamine, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de dopamine dans les terminaisons nerveuses.

Le GHB fait l'objet d'un abus par les culturistes en raison de son effet supposé sur la libération de l'hormone de croissance, et par les jeunes polytoxicomanes («clubbers» et «ravers») en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, souvent en association avec des stimulants amphétaminiques, en raison de son effet euphorisant et hallucinogène. On connaît mal l'ampleur de l'abus de GHB en Europe, mais il a été signalé dans plusieurs pays (par exemple en France, au Royaume-Uni et en Suède). Aux Etats-Unis d'Amérique, environ 500 incidents ont été documentés à partir des données des services de police, des centres antipoison et des hôpitaux. De nombreux cas de surdose ont été attribués à l'abus de GHB. On connaît 19 cas dans lesquels le GHB a été trouvé dans les liquides biologiques de sujets décédés.

Recommandation

Le GHB est utilisé à des fins thérapeutiques pour l'anesthésie dans plusieurs pays d'Europe et présente un intérêt potentiel pour le traitement de la narcolepsie et des troubles dus à l'abus de drogues. Le GHB a eu au début la faveur des adeptes de la vie saine et était vendu dans les magasins diététiques en tant que complément alimentaire sûr et «naturel» aux Etats-Unis, mais la communauté médicale a eu rapidement connaissance de cas de surdosage et d'autres problèmes liés à l'abus de cette substance. Les effets du GHB consistent en somnolence, vertiges, nausées, troubles visuels, perte de conscience, hypotension, bradycardie, convulsions, dépression respiratoire sévère et coma, et on a décrit un syndrome de sevrage après arrêt d'une utilisation prolongée. Les cas graves de surdosage ont nécessité un traitement en unité de soins intensifs. Le GHB est fabriqué selon une opération de synthèse relativement simple et à partir de matières premières peu coûteuses. Bien que les résultats des études précliniques ne permettent pas de prédire de façon systématique un risque élevé d'abus, l'abus du GHB a augmenté aux Etats-Unis

d'Amérique et a été signalé dans plusieurs pays d'Europe. Un dérivé chimique, la gamma-butyrolactone (GBL), fait également l'objet d'abus. Le GHB et la GBL possèdent un potentiel d'abus manifeste, qui peut justifier leur inscription à un tableau si davantage de renseignements concernant les cas d'abus peuvent être rassemblés en provenance d'autres pays. En conséquence, le Comité a recommandé que le GHB et la GBL fassent l'objet d'un examen critique.

3.4 **4-Bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B)**

La 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine, également connue sous le nom de 2C-B, est un dérivé de la phénéthylamine de structure analogue à la 4-bromo-2,5-diméthoxy- α -amphétamine (DOB) et à la 4-méthyl-2,5-diméthoxy-amphétamine (DOM) et présente une affinité et une sélectivité élevées vis-à-vis des récepteurs centraux de la sérotonine. Des épreuves de liaison avec ligand radiomarqué laissent à penser que la 2C-B est un agoniste des récepteurs 5-HT₂ possédant une forte affinité pour ces récepteurs, mais une plus faible sélectivité que la DOB.

Des cas d'abus du 2C-B ont été pour la première fois signalés aux Etats-Unis d'Amérique en 1978, en Louisiane. Au cours des années qui ont suivi, des incidents impliquant cette substance ont été rapportés de façon sporadique par les services de police de divers Etats (Arizona, Californie, Iowa, Oregon, Pennsylvanie et Texas). Des laboratoires clandestins fabriquant cette substance ont été saisis en Californie (1986 et 1994) et en Arizona (1992). En 1993, le tableau et l'ampleur de l'abus de la 2C-B aux Etats-Unis se sont radicalement modifiés. Des kilogrammes de 2C-B ont commencé à être introduits sous le nom de «Nexus» en provenance d'Afrique du Sud. Une campagne de promotion et de distribution particulièrement étudiée a été mise en place en Floride. Des registres saisis chez des membres du réseau de distribution indiquaient que plusieurs milliers de doses (comprimés et gélules à 5 et 10mg) étaient distribuées à des particuliers dans 23 Etats et 67 villes des Etats-Unis. Le matériel publicitaire fourni avec les comprimés et les gélules déclarait que la substance était «entièrement naturelle» et pouvait combattre l'impuissance, la frigidité et la baisse de la libido.

Des incidents impliquant la 2C-B ont été signalés dans d'autres pays dont l'Allemagne, l'Australie, le Canada, le Japon, la République de Corée et le Royaume-Uni.

Recommandation

La 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B) est une substance hallucinogène d'action centrale. Elle est similaire par sa structure et

par ses propriétés pharmacologiques aux autres phénéthylamines hallucinogènes et on la trouve dans plusieurs pays. La facilité de sa synthèse clandestine et sa popularité en tant que substance supposée améliorer les performances sexuelles encouragent vraisemblablement la production et l'abus de cette substance. En conséquence, l'examen critique de la 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B) a été recommandé.

3.5 ***N*-Méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine (MBDB)**

La *N*-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine, ou MBDB, est un isomère de position de la *N*-éthyl-ténamfétamine. Les effets psychoactifs décrits pour la MBDB sont différents de ceux des hallucinogènes classiques comme le LSD et sont d'une façon générale similaires aux effets de la *N*, α -diméthyl-3,4-(méthylènedioxy)phénéthylamine (MDMA). Des études précliniques utilisant des techniques de discrimination semblent indiquer que la MBDB ne produit pas d'effet de type LSD chez le rat, mais que la MDMA et la ténamfétamine remplacent totalement la MBDB dans les tests de substitution.

Une dose orale de 210mg de MBDB produit une euphorie intense et une très forte intoxication chez l'homme. Les effets apparaissent rapidement, atteignent leur maximum au bout de 30 minutes après ingestion et durent 4 à 6 heures. Les effets visuels et stimulants de type MDMA sont considérés comme sensiblement moins prononcés que ceux de la MDMA mais en sont très voisins.

En tant qu'isomère de position de la *N*-éthyl-ténamfétamine, la MBDB est inscrite au Tableau I aux Etats-Unis d'Amérique. Des incidents impliquant la MBDB ont également été rapportés en Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Irlande, Italie, Royaume-Uni et Thaïlande. On ne dispose toutefois pas d'informations indiquant un abus significatif de cette substance.

Recommandation

Bien qu'on ne dispose pas actuellement de données indiquant un abus significatif de la MBDB, cette substance est similaire par sa structure et ses propriétés pharmacologiques à la MDMA et à la *N*-éthyl-ténamfétamine. Des incidents impliquant la MBDB ont été rapportés dans plus de 10 pays en Asie, aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe. Il est donc vraisemblable que la MBDB fasse l'objet d'un abus susceptible de produire des effets sur la santé publique analogues à ceux observés avec la MDMA. Par conséquent, l'examen critique de la MBDB a été recommandé.

3.6 Zolpidem (DCI)

Le zolpidem ou *N,N,6-triméthyl-2-p-tolyimidazo[1,2- α]pyridin-3-acétamide*, a fait l'objet d'un préexamen en 1994 lors de la vingt-neuvième réunion du Comité; celui-ci avait recommandé de maintenir cette substance sous surveillance, mais non de la soumettre à un examen critique.

Le zolpidem est un hypnotique à courte durée d'action enregistré pour la première fois en France en 1988. Il possède une structure d'imidazopyridine et diffère des benzodiazépines classiques par son profil de liaison aux récepteurs des benzodiazépines. Comme le diazépam, le zolpidem renforce la fonction des synapses GABAergiques, mais avec une efficacité différente sur le plan qualitatif et quantitatif de celle du diazépam, ce qui laisse à penser que le zolpidem est un agoniste partiel au niveau du site de reconnaissance des benzodiazépines. Le zolpidem possède une plus grande affinité pour les récepteurs ω_1 que pour les récepteurs ω_2 des benzodiazépines. L'action sédatrice du zolpidem peut s'observer dès un taux d'occupation beaucoup plus faible des sites de reconnaissance des benzodiazépines que pour un effet myorelaxant ou anticonvulsivant. Cependant, une revue des données publiées comparant le zolpidem avec le triazolam permet de conclure que le zolpidem ne présente pas d'avantage thérapeutique net sur le triazolam pour le traitement de l'insomnie.

Les premières études sur les rongeurs n'avaient pas démontré l'apparition d'une tolérance ni de syndromes de sevrage à l'arrêt du zolpidem. Cependant, de tels effets ont été démontrés chez le babouin ainsi que des taux élevés d'auto-injection. Comme chez le babouin, des études du risque d'abus chez l'homme n'ont montré aucune différence entre le zolpidem et le triazolam dans les conditions expérimentales. Toutefois, plusieurs auteurs ont conclu que le zolpidem, en tant qu'agoniste sélectif des récepteurs ω_1 des benzodiazépines, présente un plus faible risque de tolérance et de dépendance que les benzodiazépines.

Malgré ces suppositions, on a récemment commencé à enregistrer des cas de dépendance au zolpidem. On pensait auparavant, puisqu'il n'existait pas de cas rapportés de syndromes de sevrage, de dépendance et d'abus, que le zolpidem était moins dépendogène que les benzodiazépines. Avec l'augmentation de l'utilisation clinique de cette substance, des cas d'effets indésirables diagnostiqués comme syndromes de sevrage et dépendance ont commencé à être signalés dans quelques pays dans le cadre des programmes nationaux de pharmacovigilance. En décembre 1997, l'Allemagne avait rapporté 19

cas de dépendance et 11 cas de syndrome de sevrage. En réponse à un questionnaire de l'OMS, la Suède a rapporté neuf cas de dépendance et l'Arménie un cas. La Suisse a informé l'OMS que des cas de dépendance avaient été rapportés mais non confirmés. Au total, 16 autres pays ont rapporté une commercialisation du zolpidem sans cas connus de dépendance ni d'abus.

Recommandation

Bien que les données d'études chez les rongeurs laissent à penser que le zolpidem posséderait un potentiel d'abus plus faible que les benzodiazépines, des études chez le babouin et chez l'homme ne démontrent pas de différence au niveau du potentiel d'abus entre le zolpidem et les hypnotiques de la classe des benzodiazépines. En général, lorsque les résultats d'études animales et d'études chez l'homme sont contradictoires, il faut accorder davantage de poids aux données obtenues chez l'homme. On ne dispose pas de rapports faisant état d'activités illicites impliquant le zolpidem. Les rapports spontanés obtenus dans le cadre du système de pharmacovigilance indiquent que quelques pays d'Europe connaissent des cas d'effets indésirables du zolpidem lors de son utilisation médicale. Si les cas de syndromes de sevrage rapportés jusqu'à présent avec le zolpidem ne semblent pas suffisamment graves pour justifier la mise sous contrôle international de cette substance, de tels rapports, pratiquement inexistantes au moment de la dernière réunion du Comité en 1996, ont augmenté en nombre avec l'utilisation plus fréquente du zolpidem en médecine. L'importance de cette augmentation est inconnue. Il est probable que des données à ce sujet seront disponibles au moment de la réunion du Comité d'experts de 2000. L'examen critique du zolpidem a par conséquent été recommandé.¹

3.7 Substances devant faire l'objet d'un préexamen

Le Comité a recommandé de soumettre à un préexamen les substances suivantes: amfépramone, carisoprodol, dronabinol et tramadol. Il a été suggéré d'envisager le préexamen des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Après une brève discussion, le Comité n'a pas recommandé le préexamen de ces substances. A la demande de l'Organe international de contrôle des stupéfiants, le Comité a recommandé le préexamen de la paille de pavot.

¹ L'un des membres du Comité, le Professeur U. Rydberg, a exprimé des réserves quant à l'utilité de l'examen critique du zolpidem. A son avis, ce médicament est très efficace comme hypnotique et on ne connaît que peu, voire pas du tout, d'effets indésirables graves. De plus, on ne connaît pas d'activité illicite, et les inconvénients de l'examen pourraient l'emporter sur ses avantages.

4. **Autres questions**

4.1 **Révision des directives**

Afin de fournir des conseils et décisions en temps utile, le Comité a recommandé que les directives formulées en 1990 soient réexaminées et modifiées de façon à permettre au Comité d'experts une plus grande latitude pour passer plus rapidement et plus efficacement de l'identification des substances à leur examen critique et aux recommandations concernant leur inscription aux tableaux. Cette recommandation vise particulièrement les substances de fabrication clandestine et les substances qui comportent un risque particulièrement grave pour la santé publique et pour la société et qui n'ont aucune utilité thérapeutique reconnue. Les données psychiatriques et cliniques, le cas échéant, doivent être recueillies avec autant de soin que les données chimiques et pharmacologiques.

4.2 **Nomenclature des substances**

Le Comité a parfois identifié des incohérences dans la nomenclature des substances, qui apparaissent dans les tableaux de la Convention de 1971. La question d'une éventuelle confusion entre les sigles utilisés pour désigner les substances dans le Tableau I de la Convention de 1971 a été soulevée au cours de la discussion sur la nomenclature des substances placées sous contrôle. Il a été noté que cette question avait déjà été soulevée en 1987 par la Conférence internationale sur l'abus et le trafic illicite de drogues (6). Le manque de clarté sur ces deux questions a conduit à des interprétations divergentes des tableaux et à des degrés divers de précision dans la désignation des substances psychotropes à inscrire aux différents tableaux. Pour remédier à cette situation, le Comité a recommandé que les organes internationaux appropriés procèdent à un examen de la nomenclature de toutes les substances figurant dans la Convention de 1971, en tenant compte des incohérences analogues qui se trouvent dans les Conventions de 1961 et de 1988.

Remerciements

Le Comité remercie de leur contribution à ses débats les membres suivants du personnel de l'OMS: Dr X. Zhang, Médecine traditionnelle et M.G. Burci, Bureau du Conseiller juridique.

Le Comité tient également à remercier le Dr G. Feussner, United States Drug Enforcement Administration, Arlington, VA, Etats-Unis d'Amérique, de sa contribution à la préparation des documents de travail de la réunion.

Bibliographie

1. Directives révisées pour l'examen par l'OMS, aux fins d'un contrôle international, des substances psychoactives engendrant une dépendance. In: *Conseil exécutif, quatre-vingt-cinquième session, Genève, 15-24 janvier 1990: résolutions et décisions; annexes*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990, annexe 7 (document non publié EB85/1990/REC/1).
2. *Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961*. Nations Unies, 80-43678.
3. *Convention de 1971 sur les substances psychotropes*. Nations Unies, V. 93-88220.
4. *Comité OMS de la Pharmacodépendance. Dix-septième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1970 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 437).
5. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-neuvième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 856).
6. *Déclaration de la Conférence internationale sur l'abus et le trafic illicite de drogues et schéma multidisciplinaire complet pour les activités futures de lutte contre l'abus des drogues*. New York, Nations Unies, 1988.

Annexe

Lettre adressée au Secrétaire général des Nations Unies pour lui soumettre la proposition du Gouvernement espagnol¹

Monsieur le Secrétaire général,

Depuis quelques années, nous assistons à un phénomène préoccupant dans le domaine de la production, du trafic et de l'usage illicite des drogues, à savoir l'expansion rapide des drogues de synthèse.

Ce phénomène, qui touche un grand nombre de pays et possède des ramifications internationales, se développe à un rythme tel qu'il est urgent d'élaborer des mécanismes de prévention dans le cadre des lois internationales afin de l'empêcher de poursuivre sa progression.

Les drogues de synthèse sont faciles à produire. Il suffit de modifier la structure chimique d'un stimulant de type amphétamine pour obtenir un nouveau produit, qui est alors introduit dans le circuit des drogues illicites, principalement chez les jeunes. Il est chimiquement possible d'obtenir un grand nombre de structures modifiées dans lesquelles la composition de base de l'amphétamine reste inchangée.

Bien que certains dérivés fassent l'objet d'un contrôle international en vertu de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971 (par exemple la MDMA, la MDA, la MDE et la DOB), d'autres ne sont pas encore soumis à un tel contrôle (par exemple la MBDB).²

L'Espagne estime qu'il est urgent que la Convention de 1971 élabore des mécanismes visant à empêcher l'apparition de nouvelles substances psychotropes.

Il a été constaté que l'inscription individuelle des substances aux différents tableaux est un processus lent qui n'empêche pas la création de nouvelles substances à partir de composés chimiques similaires.

Le Gouvernement espagnol considère qu'il serait opportun d'ouvrir un débat sur la mise sous contrôle international des drogues de synthèse dans le cadre des tableaux de la Convention, afin d'exercer

¹ Le texte reproduit ici est une traduction de la proposition du Gouvernement espagnol.

² MDMA = *N*, α -diméthyl-3,4-(méthylènedioxy)phénéthylamine.

MDA = ténamfétamine.

MDE = *N*-éthyl- α -méthyl-3,4-(méthylènedioxy)phénéthylamine.

DOB = 4-bromo-2,5-diméthoxy- α -méthylphénéthylamine.

MBDB = *N*-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine.

un contrôle plus étroit sur la production et le trafic de ce type de substances.

Par conséquent, convaincu de la nécessité d'ouvrir le système d'inscription aux tableaux à toutes les substances psychotropes susceptibles d'engendrer un grave problème de toxicomanie, le Gouvernement espagnol souhaite, par le texte ci-dessous, ajouter aux Tableaux I et II de la Convention de 1971 la composition chimique des isomères, sels, esters et éthers des substances psychotropes, ainsi que de tout composé chimique modifié produisant des effets similaires à ceux produits par les substances originales:

«Les isomères, s'ils ne sont pas expressément exclus, des substances psychotropes inscrites à ce Tableau chaque fois que l'existence de tels isomères est compatible avec la nomenclature chimique spécifique de ce Tableau;

Les esters et éthers de substances psychotropes inscrites dans ce Tableau, sauf s'ils sont inscrits dans un Tableau différent, chaque fois que l'existence de tels esters ou éthers est possible;

Les sels de substances psychotropes inscrites à ce Tableau, y compris les sels d'esters, d'éthers et d'isomères remplissant les conditions énoncées ci-dessus, chaque fois que la formation de tels sels est possible;

Tout autre composé chimique modifié produisant sur l'organisme des effets similaires à ceux produits par la substance originale placée sous contrôle».

Outre les arguments énoncés ci-dessus, j'aimerais ajouter quelques remarques à l'appui de cette proposition:

1. Cette proposition signifierait l'acquisition d'un instrument juridique qui renforcerait la lutte contre les organisations et trafiquants de drogue en les empêchant d'échapper aux contrôles applicables aux substances existantes par la création de formes modifiées de ces substances possédant des effets similaires.
2. Les tribunaux disposeraient des bases scientifiques et légales qui leur permettraient d'opposer une réponse juridique efficace aux nouveaux stimulants de type amphétaminique introduits sur le marché.
3. La proposition éviterait des critères contradictoires d'action gouvernementale dans les campagnes de prévention, de traitement et de répression portant sur les nouvelles drogues de synthèse.
4. Les systèmes de santé des Etats Membres des Nations Unies seraient munis d'un instrument juridique leur permettant de

formuler des stratégies de traitement spécifiques des drogues de synthèse qui apparaîtraient à l'avenir.

5. Cette proposition préviendrait la possibilité de manipulation de substances illicites par des organisations de trafic illicite de drogues d'une façon telle que la substance chimique obtenue produise les mêmes effets que ceux recherchés, mais au moyen d'une altération chimique légère de la structure moléculaire ou de l'utilisation d'isomères optiques, d'isomères de position ou d'autres isomères.

Par la présente, conformément à l'article 2 de la Convention de 1971 des Nations Unies sur les substances psychotropes, le Gouvernement espagnol souhaite mettre en action un processus d'amendement des Tableaux I et II visant à inclure cette proposition.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer, Monsieur le Secrétaire général, les assurances de ma très haute considération.

(Signé) Gonzalo Robles Orozco

