

COMITÉ OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODÉPENDANCE

Trente-quatrième rapport



Organisation
mondiale de la Santé

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordinatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications.

Dans ses publications, l'Organisation s'emploie à soutenir les stratégies sanitaires nationales et aborde les problèmes de santé publique les plus urgents dans le monde. Afin de répondre aux besoins de ses Etats Membres, quel que soit leur niveau de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et du matériel de formation pour différentes catégories d'agents de santé, des lignes directrices et des normes applicables au niveau international, des bilans et analyses des politiques et programmes sanitaires et de la recherche en santé, ainsi que des rapports de consensus sur des thèmes d'actualité dans lesquels sont formulés des avis techniques et des recommandations à l'intention des décideurs. Ces ouvrages sont étroitement liés aux activités prioritaires de l'Organisation, à savoir la prévention et l'endiguement des maladies, la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires et la promotion de la santé individuelle et collective. L'accession de tous à un meilleur état de santé implique l'échange et la diffusion d'informations tirées du fonds d'expérience et de connaissance de tous les Etats Membres ainsi que la collaboration des responsables mondiaux de la santé publique et des sciences biomédicales.

Pour qu'informations et avis autorisés en matière de santé soient connus le plus largement possible, l'OMS veille à ce que ses publications aient une diffusion internationale et elle encourage leur traduction et leur adaptation. En aidant à promouvoir et protéger la santé ainsi qu'à prévenir et à combattre les maladies dans le monde, les publications de l'OMS contribuent à la réalisation du but premier de l'Organisation – amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Dans la Série de Rapports techniques de l'OMS sont publiées les observations et conclusions d'un certain nombre de groupes internationaux d'experts qui donnent à l'Organisation des avis scientifiques et techniques à jour sur une vaste gamme de sujets intéressant la médecine et la santé publique. Les membres de ces groupes d'experts ne reçoivent aucune rémunération ; ils apportent leurs services à titre personnel et non en qualité de représentants de gouvernements ou d'autres organismes ; les vues qu'ils expriment ne représentent pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'OMS. L'abonnement annuel à la série (environ 6 numéros) coûte CHF 168,00/US\$ 151,00 (CHF 128,40/ US\$ 115,00 pour les pays en développement). Pour plus d'informations, contactez les Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. +41 22 791 3264 ; fax : +41 22 791 4857 ; mél : bookorders@who.int ; commande en ligne : <http://www.who.int/bookorders>).

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

942

COMITÉ OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODÉPENDANCE

Trente-quatrième rapport



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Réunion (34^e : 2006 : Genève, Suisse)
Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : trente-quatrième rapport.
(OMS, Série de rapports techniques ; 942)

1. Psychoanaleptiques – classification. 2. Psychoanaleptiques – pharmacologie.
3. Contrôle drogues et stupéfiants. 4. Traités. 5. Ligne directrice. I. Organisation mondiale de la Santé. II. Titre. III. Série.

ISBN 978 92 4 220942 6
ISSN 0373-3998

(Classification NLM : WM 270)

© Organisation mondiale de la Santé 2007

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part 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. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

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

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique officielle de l'Organisation mondiale de la Santé.

**Mise en page en Suisse
Imprimé en Suisse**

Table des matières

1. Introduction	1
2. Examen critique des substances psychoactives	1
2.1 Substances dont il est recommandé de modifier l'inscription aux tableaux	2
2.1.1 Dronabinol (DCI)	2
2.1.2 Oripavine	5
2.2 Autres substances soumises à un examen critique	5
2.2.1 Buprénorphine (DCI)	5
2.2.2 Butorphanol (DCI)	9
2.2.3 Kétamine (DCI)	10
2.2.4 Khat (<i>Catha edulis</i> Forsk.)	12
2.2.5 Zopiclone (DCI)	13
3. Préexamen de substances psychoactives	15
3.1 Acide gamma-hydroxybutyrique	15
3.2 Tramadol (DCI)	16
4. Substances retenues en vue d'un préexamen ultérieur	18
4.1 Gamma-butyrolactone (GBL)	18
4.2 1,4-Butanediol	18
5. Directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance	18
5.1 Modification de la version actuelle des directives	18
5.2 Interprétation de certains aspects des directives	20
5.3 Accès à l'information nécessaire pour l'évaluation des substances	20
6. Autres questions	21
6.1 Activités de l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA/OEDT)	21
6.2 Utilisation des données de pharmacovigilance pour l'évaluation du potentiel dépendogène et du potentiel d'abus (procédures et méthodologie)	21
6.3 Développer l'éducation et l'information sur le bon usage des médicaments psychoactifs	22
6.4 Incidences du contrôle international sur l'accessibilité des substances à des fins médicales	22
Remerciements	25
Bibliographie	25

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance

Genève, 28-31 mars 2006

Membres*

Dr L. De Lima, Directeur exécutif, Association internationale pour les Soins palliatifs (IAHPC), Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)

Professeur R. Fernandopulle, Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Faculté de Médecine, Université de Colombo, Colombo, Sri Lanka

Professeur C. R. Schuster, Directeur, Substance Abuse Research Division & Addiction Research Institute, Wayne State University, Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Détroit, MI, Etats-Unis d'Amérique

Professeur S. Suryawati, Directeur, Centre for Clinical Pharmacology and Medicine Policy Studies, Université Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonésie (*Vice-Président*)

Professeur T. Suzuki, Département de Toxicologie, Ecole de Pharmacie, Université Hoshi, Tokyo, Japon

Dr V. Verachai, Deputy Director, Thanyarak Institute on Drug Abuse, Department of Medical Services, Pathumtani, Thaïlande

Professeur W. Wieniawski, Société polonaise de Pharmacie, Varsovie, Pologne (*Président*)

Représentants d'autres organisations

Collegé on Problems on Drug Dependence (centre collaborateur OMS pour la recherche et la formation dans le domaine de la pharmacodépendance)

Dr L. S. Harris, Harvey Haag, Professeur, Medical College of Virginia, Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, Etats-Unis d'Amérique

Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA)

Dr R. Sedefov, Chef de projet, Nouvelles drogues et comité scientifique, Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), Lisbonne, Portugal (*invité spécial à la première partie de la réunion*)

Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS)

Dr P. O. Emafo, Premier Vice-Président de l'Organe de Contrôle, OICS, Vienne, Autriche

P. Pachta, Secrétaire adjoint de l'Organe de Contrôle et Chef de la section Contrôle et estimation des stupéfiants, secrétariat de l'OICS, Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, Vienne, Autriche

* N'a pu assister à la réunion : Professeur M. S. Bourin, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Nantes, Nantes (France) ; Dr E. M. A. Ombaka, Directeur, Ecumenical Pharmaceutical Network, Westlands, Nairobi, Kenya.

Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA)

Dr A. Chatterjee, Conseiller principal, Département des Politiques, évidence et partenariats, Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA), Genève, Suisse

Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC)

Dr B. Remberg, Chargé des affaires scientifiques, Section scientifique et du laboratoire, ONUDC, Vienne, Autriche

C. Volz, Chef, Service des traités et des affaires juridiques, ONUDC, Vienne, Autriche

Fédération internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM/IFPMA)

Dr Y. Juillet, Président du Comité sur la politique de réglementation et les normes techniques, FIIM, Genève, Suisse

Secrétariat

Dr B. Brands, Acting Head, Addiction Medicine Clinic, Assistant Professor, Centre for Addiction and Mental Health, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada (*Conseiller temporaire*)

Dr S. Elliott, Senior Clinical Scientist, Head of Forensic Toxicology Section, Regional Laboratory for Toxicology, City Hospital, Birmingham, Angleterre (*Conseiller temporaire*)

Dr E. J. M. Pennings, biochimiste-toxicologue, Oegstgeest, Pays-Bas (*Conseiller temporaire*)

Dr V. Poznyak, Coordonnateur, Prise en charge de l'abus de substances psychoactives, OMS, Genève, Suisse

Dr L. Rãgo, Coordonnateur, Assurance de la qualité et de l'innocuité des médicaments, OMS, Genève, Suisse

Dr W. K. Scholten, Responsable technique, Assurance de la qualité et de l'innocuité des médicaments, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

Dr T. Schwalbach, Anesthésiste en chef, Département d'Anesthésiologie, Hôpital central de Maputo, Maputo, Mozambique (*Conseiller temporaire*)

1. Introduction

Le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance s'est réuni à Genève du 28 au 31 mars 2006. Le Dr Howard Zucker, Sous-Directeur général, Technologie de la santé et produits pharmaceutiques, ainsi que le Dr Hans Hogerzeil, Directeur du Département Politique et normes pharmaceutiques, ont souhaité la bienvenue aux participants. Le Dr Zucker a souligné combien il était important de peser la nécessité d'éviter, par des mesures appropriées, tout détournement d'usage des substances thérapeutiques pouvant donner lieu à des abus, en regard de celle de garantir l'accès à ces produits pour un usage thérapeutique. Les données de l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS) montrent que dans de nombreux pays les analgésiques stupéfiants nécessaires aux malades sont insuffisamment utilisés.

Le Dr Hogerzeil a souligné que l'évaluation des substances par le présent Comité constitue l'une des rares missions de l'OMS, sinon la seule, qui soient fondées sur des traités internationaux. C'est une mission à caractère obligatoire.

Le Dr L. Rágo, Coordonnateur, Assurance de la qualité et innocuité des médicaments, qui a ouvert la réunion, a souligné l'importance du rôle joué par ce Comité dans la mise en œuvre du système international de lutte contre la drogue, basé sur les conventions existantes relatives au contrôle des drogues. En tant qu'institution spécialisée du système des Nations Unies, l'OMS est responsable de l'évaluation médicale et scientifique des substances engendrant une dépendance et formule des recommandations à l'intention de la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies quant au degré de contrôle à leur appliquer au niveau international. L'OMS étant la seule habilitée à assumer cette fonction, aucune substance ne peut faire l'objet d'un contrôle international sans une évaluation préalable par cette Organisation.

2. Examen critique des substances psychoactives

Le Comité d'experts procède à un examen critique dans tous les cas suivants :

- 1) Il y a eu une notification émanant d'une Partie à la Convention de 1961 (1) ou de 1971 (2) concernant l'inscription aux tableaux d'une substance.
- 2) La Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies a demandé explicitement l'examen d'une substance.
- 3) Le préexamen d'une substance s'est soldé par une recommandation préconisant son examen critique.

- 4) Il a été porté à l'attention de l'OMS une information suivant laquelle une substance présentant un risque particulièrement grave pour la santé publique et la société, et n'ayant aucun usage thérapeutique reconnu dans aucun Etat Membre, est fabriquée clandestinement.

Dans ce dernier cas, si un usage thérapeutique de la substance est confirmé ultérieurement par un quelconque Etat Membre, celle-ci doit être soumise à un préexamen.

Trois des substances soumises à un examen critique lors de la présente réunion avaient fait l'objet d'un préexamen lors de la trente-troisième réunion du Comité (3), au cours de laquelle leur examen critique avait été recommandé. Deux des substances (buprénorphine et dronabinol) avaient fait l'objet d'un examen critique lors de la réunion précédente.

2.1 Substances dont il est recommandé de modifier l'inscription aux tableaux

2.1.1 *Dronabinol (DCI)*

Identification de la substance

Le dronabinol (DCI), ou (6aR,10aR)-6a,7,8,10a-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6-*H*-dibenzo [*b,d*]pyran-1-ol, est le stéréo-isomère (6aR,10aR) du delta-9-tétrahydrocannabinol, et on le désigne également sous la dénomination de (–)-*trans*-delta-9-tétrahydrocannabinol.

Les autres stéréo-isomères du delta-9-tétrahydrocannabinol sont les suivants : l'isomère (6aR,10aS)-, l'isomère (6aS,10aR)- et l'isomère (6aS,10aS)-, également connus sous les dénominations respectives d'isomères (–)-*cis*-, (+)-*cis*- et (+)-*trans*-. Le delta-9-tétrahydrocannabinol possède deux racémiques, le (6aRS,10aRS)- et le (6aRS, 10aSR)-, également connus sous les dénominations respectives de racémiques (±)-*trans*- et (±)-*cis*-.

Initialement, tous les isomères du tétrahydrocannabinol étaient inscrits au Tableau I de la Convention de 1971. Il y a eu un changement ultérieur qui a consisté à faire figurer, sous leur désignation, sept isomères de constitution ainsi que leurs variantes stéréochimiques respectives. Cette expression d'« isomères de constitution » a été récemment introduite par l'Union internationale de Chimie pure et appliquée (UICPA) à la place de l'expression classique d'« isomères de position ».

L'expression « variantes stéréochimiques » utilisée dans la Convention de 1971 et qui est citée plus haut est l'équivalent de l'expression « stéréoisomères » qui est actuellement beaucoup plus largement utilisée dans la

littérature chimique et les textes de ce genre. Ces deux expressions recouvrent les isomères géométriques et les isomères optiques.

Examen antérieur

Le delta-9-tétrahydrocannabinol avait été inscrit au Tableau I de la Convention de 1971 au moment de l'adoption de cette dernière. Lors de sa vingt-sixième réunion, le Comité a recommandé de transférer le dronabinol au Tableau II tout en maintenant dans le Tableau I les autres isomères ainsi que leurs variantes stéréochimiques (4). Cette proposition a été rejetée lors de la onzième session spéciale de la Commission des Stupéfiants et le Comité, s'étant à nouveau penché sur la question lors de sa vingt-septième réunion, a recommandé que toutes les variantes stéréochimiques du delta-9-tétrahydrocannabinol soient également transférées au Tableau II (5). Cette recommandation a été adoptée par la Commission des Stupéfiants des Nations Unies lors de sa trente-quatrième session (6). Lors de sa trente-deuxième réunion, le Comité a procédé au préexamen du dronabinol et recommandé qu'il fasse l'objet d'un examen critique en vue d'une modification de son inscription aux tableaux du fait du taux d'abus très bas de cette substance (7).

Lors de sa trente-troisième réunion de septembre 2002, le Comité d'experts de la Pharmacodépendance a procédé à l'examen critique du delta-9-tétrahydrocannabinol (3). Sur la base des données disponibles, il a estimé que le dronabinol devait être transféré au Tableau IV de la Convention de 1971.

Toutefois, aucune autre mesure de procédure n'a été prise. Le rapport d'examen critique existant a donc été mis à jour, notamment en tenant compte des informations tirées de publications scientifiques récentes, de manière que le Comité puisse mener l'examen critique à son terme.

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

Le dronabinol est le principe actif majeur du cannabis et il exerce des effets analogues sur l'humeur, la perception et le système cardio-vasculaire. La plante de cannabis contient un mélange « naturel » d'environ 70 cannabinoïdes différents ainsi que des flavonoïdes et des terpènes et un grand nombre d'autres substances. Les propriétés pharmacologiques du cannabis naturel et du dronabinol ne sont donc pas identiques.

Potentiel dépendogène

L'expérimentation animale montre que, comme les autres drogues donnant lieu à une consommation abusive, le dronabinol exerce des effets

renforçants. On a également mis en évidence l'existence d'une dépendance physique, comme le montre le syndrome de sevrage consécutif à une administration chronique. Les effets renforçants et la dépendance physique ont également été observés lors d'études sur des sujets humains.

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

L'abus de dronabinol est rarement observé et il n'existe guère de rapports portant spécifiquement sur ce point. Dans les réponses aux questionnaires de l'OMS, seuls les Etats-Unis ont fait mention de cas de consommation abusive de delta-9-tétrahydrocannabinol. Actuellement, la production licite de cette substance reste limitée. Aux Etats-Unis, qui est le principal pays producteur, on indique que l'abus de préparations médicinales de dronabinol se situe à un niveau très bas et il n'existe aucun rapport faisant état d'un détournement du produit pharmaceutique.

Utilité thérapeutique

Des préparations à base de dronabinol sont utilisées dans un nombre limité de pays pour le traitement des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse chez les malades qui réagissent mal aux traitements antiémétiques classiques ainsi que pour le traitement de l'anorexie avec perte de poids chez les malades présentant un syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Il est également indiqué dans le traitement de la douleur chronique (par exemple dans la sclérose en plaques, les troubles neuropathiques et l'arthrite), ou encore des troubles neurologiques et de perte d'appétit dans les cas de cachexie. On étudie actuellement la possibilité de l'utiliser dans diverses autres situations cliniques.

Recommandation

Le Comité a réexaminé la recommandation formulée lors de sa trente-troisième réunion après avoir pris connaissance de la version actualisée du rapport d'examen critique. Il a conclu que le dronabinol représente un risque non négligeable pour la santé publique. Toutefois, ce risque est différent de ceux qui sont liés au cannabis – sous contrôle au titre de la Convention de 1961. Cette substance est d'une utilité thérapeutique moyenne et, du fait de la poursuite des recherches cliniques, son utilisation à des fins médicales devrait vraisemblablement s'accroître. Le Comité a donc recommandé que le dronabinol (DCI) et ses stéréo-isomères soient transférés du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971.

Afin d'éviter que des problèmes d'ordre juridique ou relevant de la chimie légale ne se posent dans certains pays du fait de soumettre les stéréoisomères de la même substance à des systèmes de contrôle différents, le Comité a précisé que sa recommandation s'appliquait à tous les stéréoisomères du delta-9-tétrahydrocannabinol indiqués plus haut.

2.1.2 **Oripavine**

Identification de la substance

L'oripavine, qui correspond à la 3-*O*-déméthylthébaïne ou encore au 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5-*alpha*-époxy-6-méthoxy-17-méthylmorphinan-3-ol, est un alcaloïde phénanthrénique présent dans les espèces végétales du genre *Papaver*. C'est l'un des principaux métabolites de la thébaïne.

Examen antérieur

L'oripavine a fait l'objet d'un préexamen en 2002 lors de la trente-troisième réunion du Comité d'experts (3). Ce préexamen de 2002 était motivé par le fait que l'oripavine est une substance qui peut être transformée en thébaïne, la thébaïne pouvant être transformée à son tour en morphine. La thébaïne et la morphine sont toutes deux inscrites au Tableau I de la Convention de 1961. En raison des incertitudes concernant l'inscription aux tableaux de l'oripavine sur la base d'une autre possibilité, à savoir l'application de la Convention de 1988 (8), le Comité n'a pas mis un point final à cet examen lors de sa trente-troisième réunion mais prié l'OMS d'apporter des éclaircissements sur les questions relatives à la transformation des précurseurs en substances inscrites aux tableaux. Ces éclaircissements lui ayant été apportés ultérieurement, le Comité a pu parvenir à une conclusion lors de sa trente-quatrième réunion.

Recommandation

Le Comité a considéré que l'oripavine est une substance facilement transformable en thébaïne et en d'autres substances figurant au Tableau I de la Convention de 1961, aussi a-t-il recommandé de l'inscrire, comme les substances indiquées, au Tableau I de ladite Convention.

2.2 **Autres substances soumises à un examen critique**

2.2.1 **Buprénorphine (DCI)**

Identification de la substance

La buprénorphine (DCI), dont le nom chimique est 21-cyclopropyl-7-*alpha*-[(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6-14-*endo*-éthano-6,7,8,

14-tétrahydro-oripavine, existe sous forme de chlorhydrate (CAS 53152-21-9) ou de base libre (CAS 52485-79-7).

Examen antérieur

En 1989, la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies a décidé d'inscrire la buprénorphine (DCI) au Tableau III de la Convention sur les substances psychotropes (Convention de 1971). Cette décision faisait suite à la recommandation formulée par le Comité d'experts de la Pharmacodépendance lors de sa vingt-cinquième réunion (9). Au cours de sa trente-deuxième réunion de 2000 (7), le Comité a examiné la question de l'inscription aux Tableaux de la buprénorphine et, prenant en considération une demande formulée par l'OICS ainsi qu'un certain nombre de points concernant la justification de placer cette substance sous contrôle dans le cadre de la Convention de 1971 plutôt que dans celui de la Convention unique de 1961, a recommandé de soumettre ce produit à un examen critique.

Lors de sa trente-troisième réunion, le Comité a entamé l'examen critique de l'inscription aux Tableaux de la buprénorphine en s'appuyant sur une mise au point établie par le Secrétariat (3). Le Comité a estimé que la buprénorphine remplit les conditions d'inscription aux Tableaux de la Convention de 1961 comme à ceux de la Convention de 1971 où elle figure actuellement. Toutefois, l'absence d'avis autorisé sur le choix à opérer entre ces deux possibilités constitue un obstacle à toute décision. Dans ces conditions, le Comité d'experts a dû rechercher, pour prendre sa décision, des éléments d'orientation dans les Conventions et les lignes directrices existantes¹ et s'appuyer également sur une évaluation des conséquences qu'une modification du régime de contrôle de la buprénorphine pourrait avoir pour la santé publique.

Données nouvelles obtenues depuis 2002

D'après un document fourni par le Secrétariat au Comité lors de sa trente-quatrième réunion, la buprénorphine connaît une utilisation croissante en thérapeutique. A l'instar d'autres produits utilisés comme agonistes pour la pharmacothérapie de la dépendance aux opiacés, comme la méthadone, la buprénorphine se révèle être efficace et d'un bon rapport qualité/prix dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Les programmes de traitement d'entretien à la buprénorphine offrent des possibilités pour prévenir l'in-

¹ Aux fins du présent rapport, les expressions « lignes directrices » et « directives » sont absolument interchangeables.

fection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le sida chez les usagers de drogue par injection dépendants aux opioïdes et favorisent également la mise en œuvre de la thérapie antirétrovirale (TAR) sous observation directe chez les personnes dépendantes aux opioïdes qui souffrent également du VIH/sida. Ces programmes de traitement d'entretien par la buprénorphine sont également un moyen d'encourager l'observance du traitement médical des infections opportunistes. Il a été relevé que le traitement d'entretien par la buprénorphine était pratiqué dans une trentaine de pays. En mars 2005, l'OMS a inclus la buprénorphine dans sa quatorzième Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS en vue du traitement de la dépendance aux opioïdes au moyen d'agonistes de ces substances (10).

Des données ont été présentées au Comité qui mettent en évidence l'activité pharmacologique spécifique de la buprénorphine, activité qui la distingue des autres opioïdes faisant l'objet d'un contrôle au titre de la Convention unique. Plus précisément, la buprénorphine est également un agoniste du récepteur ORL-1 cérébral, qui influe sur son activité opioïdurgique μ . Ces résultats nouveaux incitent à penser que la buprénorphine possède un spectre d'activité pharmacologique unique.

Des détournements, des saisies et des cas d'abus de buprénorphine ont été signalés dans divers pays. Il a été indiqué qu'à de nombreuses reprises, la buprénorphine était utilisée de manière illicite pour soulager les symptômes de sevrage des opioïdes.

Autres considérations

Les autres documents soumis au Comité lors de sa trente-quatrième réunion traitaient principalement des effets que pourrait avoir le transfert de la buprénorphine des tableaux de la Convention de 1971 à ceux de la Convention de 1961.

Il a été indiqué au Comité que ce point avait été débattu lors de la cent quinzième session du Conseil exécutif de l'OMS. Il a été notamment précisé au cours des débats que faire passer le produit d'une Convention à l'autre poserait des problèmes de mise en œuvre de ces Conventions dans le cadre de la législation nationale. On pouvait craindre que cette mesure ait pour conséquence une modification de l'inscription dans les tableaux nationaux de contrôle, ce qui aurait pour effet involontaire de restreindre la possibilité d'utiliser la buprénorphine dans le traitement agoniste de la dépendance aux opioïdes. Sur les 56 pays qui ont répondu au questionnaire de l'OMS, 14 ont indiqué qu'une telle modification du régime de contrôle de la buprénorphine constituerait un obstacle au traitement.

La documentation soumise aux participants portait également sur l'analyse des aspects juridiques du transfert d'un produit sous contrôle d'une Convention à l'autre. Il apparaît souhaitable, à la lumière du texte de la Convention unique sur les stupéfiants et de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes, des commentaires officiels relatifs à ces deux Conventions et des informations qui figurent dans les directives pour l'examen par l'OMS, aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance, de ne pas placer une substance sous le contrôle de plus d'une Convention. Les directives de l'OMS donnent des indications sur l'inscription aux différents tableaux de substances nouvelles qui n'y figurent pas encore ainsi que sur le choix de l'une ou l'autre des Conventions qui leur sont applicables. Elles donnent également des indications sur l'inscription à ces tableaux des substances qui font déjà l'objet d'un contrôle au titre de la Convention de 1988. Toutefois, elles sont muettes sur la question du passage d'une substance de la Convention de 1961 à celle de 1971 et vice versa. Pour qu'une substance passe d'une Convention à l'autre, il faudrait impérativement que la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies décide dans le même temps de rayer cette substance de ladite Convention et de l'inscrire au tableau approprié de l'autre. L'article 2 paragraphe 6 de la Convention de 1971 indique la procédure à suivre pour rayer une substance de ses tableaux et précise notamment qu'une nouvelle évaluation par l'OMS est nécessaire. Une disposition analogue figure à l'article 3 paragraphe 6.b) de la Convention de 1961. Il n'existe toutefois aucune disposition selon laquelle ces décisions doivent être prises simultanément.

Discussion

Au cours de la réunion, les membres du Comité ont fait part de leur opinion au sujet des divers aspects du régime actuel de contrôle de la buprénorphine et des conséquences possibles, notamment sur le plan juridique, d'une modification de ce statut par passage d'une Convention à l'autre. Il est apparu à l'évidence qu'il y avait des divergences de vues quant à la situation juridique créée par le passage d'une substance d'une Convention à l'autre. Toutefois, dans leur majorité, les participants ont estimé que le Comité d'experts de la Pharmacodépendance n'a pas une composition qui lui donne vocation à débattre de problèmes juridiques liés aux traités internationaux.

Recommandation

Ayant examiné la documentation qui lui a été soumise lors de la présente réunion et qui développe les informations communiquées lors de sa trente-

troisième réunion, le Comité a pris en considération le caractère unique de l'activité pharmacologique de la buprénorphine ainsi que le rôle croissant que cette substance joue dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Ce traitement pharmacologique de la dépendance contribue également à rendre plus efficaces la prévention et le traitement du VIH/sida chez les usagers de drogue par injection qui sont dépendants aux opioïdes. De ce fait, le Comité n'a pas recommandé de modifier l'inscription actuelle de la substance au Tableau III de la Convention de 1971.

2.2.2 **Butorphanol (DCI)**

Identification de la substance

Du point de vue chimique, le butorphanol (DCI) correspond au (-)-17-(cyclobutylméthyl)morphinane-3,14-diol.

Examen antérieur

Le butorphanol a fait l'objet d'un préexamen lors de la trente-troisième réunion du Comité en septembre 2002 (3). Le Comité a recommandé un examen critique sur la base des cas d'abus dont il a été fait état dans certains pays.

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

Le butorphanol est un analgésique opioïde de synthèse partiellement agoniste doté de propriétés analogues à celles d'autres agonistes opioïdiques μ tels que la buprénorphine et la pentazocine qui sont placées sous contrôle. Des études sur la fixation de ligands radiomarqués montrent que le butorphanol se fixe à la fois sur les récepteurs opioïdes μ et κ , mais la plupart des effets comportementaux pharmacologiques et thérapeutiques sont visiblement dus au fait que la molécule se comporte comme un agoniste aux récepteurs opioïdes μ . Les premières études incitaient à penser que le butorphanol n'exerçait pas une dépression complète du système respiratoire et l'on observait effectivement un « plateau » ou un « effet de plafond », observations qui sont remises en question par des études plus récentes. Après administration par voie parentérale ou intranasale, on signale souvent des effets indésirables modérés sur le système nerveux central tels que nausées et vomissements, céphalées, moiteur, transpiration, asthénie, paresthésie, sédation, léthargie, anxiété, nervosité, euphorie, vertiges, étourdissements, sensation de flottement, confusion et sensation de tête vide.

Potentiel dépendogène

Selon les premières études précliniques sur des animaux de laboratoire, le butorphanol comporte moins de risques de consommation abusive que les agonistes μ complets tels que la morphine. Des études sur des sujets humains ont montré qu'en dépit de la rareté de la dépendance au butorphanol, les symptômes de sevrage sont très semblables à ceux que l'on observe avec la morphine et la buprénorphine. Les données concernant le potentiel d'abus des différentes formes de butorphanol montrent que, du point de vue pharmacologique, la préparation destinée à la voie transnasale ne semble pas avoir un potentiel d'abus différent des préparations administrables par voie parentérale. Toutefois, d'autres facteurs non pharmacologiques tels que la disponibilité et les modalités d'emploi de cette substance peuvent jouer un rôle déterminant dans la probabilité d'utilisation abusive.

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

Très peu de pays ont fait état de cas d'abus ou de détournement – seuls 2 pays sur les 74 qui ont répondu au questionnaire de l'OMS ont signalé des cas d'utilisation abusive du butorphanol.

Utilité thérapeutique

Le butorphanol est utilisé à des fins médicales chez l'homme comme analgésique pour le traitement de la douleur modérée à forte dans certaines situations particulières, comme les douleurs postchirurgicales ou la migraine. Sur les 74 pays qui ont répondu au questionnaire de l'OMS, 21 ont indiqué que le butorphanol était disponible à des fins médicales. On l'utilise également en médecine vétérinaire comme analgésique et agent antitussif.

Recommandation

Après examen des données disponibles, le Comité a estimé que le taux d'abus du butorphanol est faible, qu'il est limité à quelques pays et qu'il ne constitue pas un risque pour la santé publique. Il n'a donc pas recommandé d'inscrire le butorphanol aux tableaux.

2.2.3 Kétamine (DCI)

Identification de la substance

La kétamine (DCI), ou (\pm) -2-(o-chlorophényl)-2-(méthylamino)cyclohexane, est une substance qui contient un centre chiral, d'où l'existence de deux énantiomères : la *S*-(+)-kétamine et la *R*-(-)-kétamine. Habituelle-

ment, c'est le racémique qui est commercialisé, mais l'énantiomère *S*-(+)-, plus actif, est de plus en plus présent dans les préparations du commerce.

Examen antérieur

La kétamine a fait l'objet d'un préexamen par le Comité lors de sa trente-troisième réunion, et un examen critique a été recommandé sur la base des cas d'abus signalés dans divers pays (3).

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

La kétamine est une arylcycloalkylamine qui s'apparente, par sa structure, aux cyclidines telles que la phencyclidine. C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA qui agit sur le système nerveux central en provoquant des hallucinations, des troubles de la pensée, de la perception et des fonctions motrices et qui peut également entraîner une légère dépression respiratoire. On l'utilise comme un anesthésique en médecine humaine et vétérinaire.

Potentiel dépendogène

L'expérimentation sur divers modèles animaux montre que la kétamine peut induire un état de dépendance ; toutefois, chez l'homme, les rapports faisant état de cas de dépendance sont très rares. Une tolérance peut se produire mais rien n'indique l'existence d'un syndrome de sevrage.

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

Des cas d'utilisation abusive ont été signalés dans un certain nombre de pays aux Amériques, en Asie et en Europe, quelquefois en mélange avec d'autres substances.

Utilité thérapeutique

La kétamine est largement utilisée comme anesthésique et analgésique en médecine humaine et vétérinaire. Sur les 74 pays qui ont répondu au questionnaire de l'OMS, 70 ont indiqué que la kétamine est disponible sur leur marché à des fins médicales. Elle figure en tant qu'anesthésique général dans la quatorzième Liste modèle des Médicaments essentiels de l'OMS (10).

Recommandation

Le Comité a examiné les informations contenues dans le document pour l'examen critique et il en a conclu qu'elles n'étaient pas suffisantes pour justifier l'inscription de la kétamine aux tableaux de la Convention. Tou-

tefois, au cours de la réunion, il a été indiqué au Comité que la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies avait, lors de sa quarante-neuvième session de mars 2006, adopté un projet de résolution destiné à être communiqué à l'ECOSOC et tendant à inscrire la kétamine sur la liste des substances sous contrôle (11). Le Comité d'experts a prié le Secrétariat de préparer une version actualisée de l'examen critique et de lui soumettre cette mise à jour lors de sa prochaine réunion.

2.2.4 ***Khat (Catha edulis Forsk.)***

Identification de la substance

On entend par khat les feuilles et les jeunes pousses d'une plante appelée *Catha edulis* Forsk., une espèce végétale appartenant à la famille des Celastracées. On le désigne et on l'orthographie également sous les formes suivantes : qat, q'at, kat, kath, gat, chat, tschat (Ethiopie), miraa (Kenya) ou murungu. Les feuilles séchées sont également désignées sous le nom de thé des Abyssins ou de thé d'Arabie.

Examen antérieur

Le khat avait été pris en considération et examiné par le Comité d'experts de nombreuses années auparavant et, lors de sa trente-troisième réunion, le Comité avait, à l'issue d'un préexamen, conclu qu'il ne détenait pas suffisamment d'informations sur cette substance pour justifier un examen critique (3).

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

Les principaux composés psychoactifs présents dans le khat sont la cathinone et la cathine (norpseudoéphédrine) qui sont inscrites aux tableaux de la Convention de 1971, ainsi que la norephédrine, qui est placée sous contrôle dans le cadre de la Convention de 1988. La plante ne contient que l'énantiomère lévogyre de la cathinone, qui a la même configuration absolue que la S-(+)-amphétamine. La consommation de khat provoque un état d'euphorie et accroît l'activité mentale. Elle peut également entraîner une insomnie et une augmentation de la tension artérielle, du rythme cardiaque et de la température centrale. Il a été fait état de réactions psychotiques provoquées par la consommation de khat.

Potentiel dépendogène

Les données relatives au potentiel dépendogène du khat manquent de cohérence. A l'issue d'une consommation prolongée, les symptômes de sevrage peuvent consister en un manque de tonus, une léthargie, un sentiment de

dépression et une trémulation légère, mais ces symptômes sont peu marqués et disparaissent rapidement. Une certaine tolérance peut également se produire.

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

La mastication de feuilles de khat est une pratique qui se rencontre habituellement dans le sud-ouest de la Péninsule arabique ainsi qu'en Afrique de l'Est. La consommation de khat s'est toutefois propagée à d'autres pays d'Afrique ainsi qu'à l'Australie, à l'Europe et aux Etats-Unis. Une consommation quotidienne de khat peut avoir des effets négatifs sur la vie sociale et économique de l'utilisateur. On consomme du khat lors de réunions entre amis.

Utilité thérapeutique

On ne connaît aucune utilité thérapeutique confirmée à cette substance.

Recommandation

Le Comité, ayant examiné les données relatives au khat, a estimé que le potentiel d'abus et de dépendance de cette substance est faible. La consommation abusive de khat et la menace qu'elle représente pour la santé publique ne sont pas suffisantes pour justifier que cette substance soit placée sous contrôle. Dans ces conditions, le Comité n'a pas recommandé l'inscription du khat à un tableau de la Convention.

Le Comité a admis que la consommation excessive de khat entraîne des problèmes sociaux ainsi que certains problèmes sanitaires, et il a proposé d'entreprendre des campagnes nationales éducatives contre la consommation de cette substance dans la mesure où celle-ci pourrait avoir des conséquences indésirables.

2.2.5 Zopiclone (DCI)

Identification de la substance

Du point de vue chimique, la zopiclone (DCI) est l'ester de l'acide 4-méthyl-1-pipérazinecarboxylique et de la 6-(5-chloro-2-pyridyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-5*H*-pyrrolo-[3,4-*b*]pyrazine-5-one.¹ La zopiclone, qui possède un centre chiral, existe donc sous deux formes énantiomères et à l'état de racémique. Elle est commercialisée sous un grand nombre de noms

¹ Cette dénomination est synonyme de (5*RS*)-6-(5-chloro-2-pyridyl)-6,7-dihydro-7-oxo-5*H*-pyrrolo [3,4-*b*]pyrazine-5-yl 4-méthylpipérazine-1-carboxylate.

de marque. L'eszopiclone est l'énantiomère S-(+)- et elle a été également mise sur le marché il y a peu.

Examen antérieur

La zopiclone a fait l'objet d'un préexamen par le Comité lors de sa vingt-neuvième réunion, au cours de laquelle il a recommandé la poursuite de la surveillance mais aucun examen critique (12). La zopiclone a été soumise à un préexamen lors de la trente-troisième réunion et le Comité a recommandé cette fois un examen critique sur la base du risque d'abus et du nombre important de rapports communiqués au Programme international de pharmacovigilance et faisant état de réactions indésirables liées à une utilisation abusive (3).

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

Les propriétés pharmacologiques de la zopiclone sont très semblables à celles des benzodiazépines et on pense qu'elles sont liées à la fixation de cette substance au complexe de récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et aux benzodiazépines. La zopiclone exerce des effets sédatifs sur le système nerveux central qui se traduisent par une sédation, une somnolence, de la fatigue et des problèmes de concentration. Parmi les autres effets secondaires, on peut citer les nausées, les étourdissements, les céphalées, la transpiration, les hallucinations et l'agitation.

Potentiel dépendogène

La prise de zopiclone peut conduire dans certains cas à une dépendance accompagnée de tolérance et d'un syndrome de sevrage.

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

Six des pays qui ont répondu au questionnaire de l'OMS ont fait état de quelques cas de consommation abusive de zopiclone. En outre, le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS a eu connaissance d'abus ayant entraîné des réactions indésirables. La zopiclone a été mise en cause dans quelques cas d'agression sexuelle et de vol avec violence.

Utilité thérapeutique

La zopiclone est largement prescrite comme hypnotique, principalement pour le traitement de l'insomnie. Sur les 59 pays qui ont répondu aux parties du questionnaire de l'OMS portant sur cette substance, 34 ont indiqué que la zopiclone était disponible sur leur marché à des fins médicales.

Recommandation

Sur la base des données disponibles concernant le profil pharmacologique et le potentiel dépendogène de la zopiclone, le Comité a estimé que le risque d'abus de cette substance est faible mais son utilité thérapeutique importante. Par conséquent, il est parvenu à la conclusion qu'il n'est pas justifié de soumettre la zopiclone à un contrôle international et n'en a donc pas recommandé l'inscription aux tableaux.

3. Préexamen de substances psychoactives

L'examen des substances psychoactives par l'OMS s'effectue en deux temps. Le premier est appelé préexamen ; c'est un examen préliminaire effectué par le Comité afin de déterminer s'il faut procéder ou non à un examen plus complet et documenté (examen critique de la substance). Le critère de jugement permettant de décider si l'examen critique est nécessaire est le fait que l'OMS dispose ou non d'informations pour justifier l'inscription de la substance à un tableau. Dans le cas des substances psychotropes, il faut pour cela des informations sur les abus effectifs dont fait l'objet la substance, à l'origine de problèmes sociaux et de santé publique importants dans plusieurs pays.

En plus du Secrétariat, tout membre du Comité d'experts ou tout représentant des autres organisations invité à participer à la réunion du Comité d'experts peut soumettre une proposition de préexamen d'une substance accompagnée des éléments justificatifs. Lors de la présente réunion, le Secrétariat a proposé le préexamen du tramadol et de l'acide gamma-hydroxybutyrique.

3.1 Acide gamma-hydroxybutyrique

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) a fait l'objet d'un préexamen par le Comité lors de sa trente et unième réunion (13) et d'un examen critique lors de sa trente-deuxième réunion (7). Il avait alors été recommandé de l'inscrire au Tableau IV de la Convention de 1971 ; depuis 2001, il est inscrit à ce Tableau à la suite d'une décision prise par la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies.

Le GHB est un produit d'origine naturelle que l'on trouve à très faible concentration dans les tissus des mammifères. On pense qu'il agit en se fixant sur ses récepteurs spécifiques ainsi que sur les récepteurs GABA_B. Aux doses pharmacologiques, il se comporte comme un déprimeur du système nerveux central. Dans certains pays, le GHB est utilisé en clinique

comme agent anesthésique ainsi que dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, du sevrage alcoolique et de la dystonie myoclonique. Le GHB peut entraîner une dépendance physique ainsi qu'un syndrome de sevrage lorsque la prise de la substance est interrompue brusquement après un usage régulier et chronique. Le syndrome de sevrage se révèle semblable à celui qu'on observe avec les autres dépresseurs du système nerveux central. Le GHB et les produits apparentés (gamma-butyrolactone et 1,4-butanediol) font l'objet d'une consommation abusive en raison des effets stimulants sur la libido et la croissance qu'on leur attribue et de leur action euphorisante. On a connaissance de cas où le GHB a été utilisé pour faciliter des agressions sexuelles. La toxicité de cette substance dépend de la dose utilisée et, dans de nombreux pays, on dénombre beaucoup de cas d'intoxication mortelle ou non mortelle par le GHB. La consommation abusive de GHB s'accompagne souvent de la prise simultanée de méthyle-nedioxi-N-méthylamphétamine (MDMA) et d'alcool. Apparemment, c'est surtout en Australie, en Europe et aux Etats-Unis que l'on utilise et consomme abusivement du GHB.

Recommandation

Le Comité a examiné des données complémentaires relatives au risque d'abus et à la toxicité de cette substance et il a estimé qu'il serait bon de procéder à un nouvel examen critique du GHB en vue d'une modification éventuelle de son inscription aux tableaux.

3.2 Tramadol (DCI)

Le tramadol, ou (\pm) -*trans*-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol, a fait l'objet d'un examen critique lors de la trentetroisième réunion du Comité en 2002, mais le Comité avait décidé que les informations dont il disposait alors n'étaient pas suffisantes pour recommander le placement du tramadol sous contrôle international, tout en jugeant approprié de recommander à l'OMS de maintenir cette substance sous surveillance (3). Ultérieurement, le produit a été soumis au Comité par le Secrétariat de l'OMS en vue d'un préexamen lors de la présente réunion.

Le tramadol est un analogue de synthèse de la codéine qui exerce une action centrale avec une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Il possède en outre une activité monoaminergique (inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et stimulation α_2 -adrénergique) qui produit un effet analgésique combiné. Son métabolite *O*-déméthylé possède

également une activité pharmacologique due à une affinité importante pour les récepteurs opioïdes μ . Le tramadol provoque une analgésie mais une moindre dépression respiratoire que les autres opioïdes et il n'a pas d'effets cardiaques importants. On a constaté qu'il abaissait le seuil épiléptogène et le seuil de sudation et qu'il réduisait les frissons postopératoires. Entre autres effets subjectifs, il provoque une euphorie. Les effets indésirables signalés sont les suivants : étourdissements, céphalées, agitation, nausées, vomissements et convulsions. Il a été fait état de cas de bradycardie, de convulsions, de dépression respiratoire et de coma à la suite d'un surdosage. Les effets toxiques du médicament peuvent être exacerbés par d'autres déprimeurs du système nerveux central ou par des antidépresseurs de type inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO). Il y a eu dans le monde quelques cas d'intoxication mortelle ou non mortelle par le tramadol, mais ces cas sont peu nombreux par rapport au nombre total des patients exposés à ce produit.

Les études précliniques effectuées sur l'animal indiquent que le tramadol pourrait avoir un faible potentiel d'abus. Selon les études cliniques et les programmes de surveillance après mise sur le marché, il pourrait y avoir une possibilité de dépendance et de consommation abusive, en particulier chez les malades ayant des antécédents de dépendance aux opioïdes ou d'utilisation abusive de ces substances. Les programmes de surveillance après mise sur le marché font état d'un taux d'abus de 0,5 à 1 pour 100 000 patients (1997-2003). Ce chiffre inclut les produits génériques depuis 2002 ainsi que les associations de tramadol et de paracétamol au cours de la période 1997-2003.

Les données émanant de divers organismes de pharmacovigilance font état d'un certain nombre de cas de contrebande et de détournement, mais ne révèlent aucune tendance à l'accroissement dans la consommation abusive de tramadol, et on n'a pas relevé non plus d'indices d'une production illicite.

Recommandation

Après examen de la documentation soumise à la présente réunion, qui développe les données dont disposait le Comité à sa trente-troisième réunion, celui-ci a estimé qu'en dépit de l'augmentation importante récemment constatée dans son utilisation en raison de son intérêt thérapeutique, le tramadol présente encore un faible potentiel d'abus. En conséquence, le Comité a conclu que les éléments d'appréciation en sa possession étaient insuffisants pour justifier un examen critique.

4. **Substances retenues en vue d'un préexamen ultérieur**

4.1 **Gamma-butyrolactone (GBL)**

Au cours du préexamen du GHB, le Comité a pris note des informations relatives à l'abus de la GBL elle-même (qui peut se transformer en GHB dans l'organisme), et il a proposé de soumettre cette substance à un préexamen.

4.2 **1,4-Butanediol**

Au cours du préexamen du GHB, le Comité a pris note des informations relatives à l'abus du butanediol lui-même (qui peut être transformé en GHB dans l'organisme), et proposé de soumettre cette substance à un préexamen.

5. **Directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance¹**

5.1 **Modification de la version actuelle des directives**

Le contrôle international des stupéfiants et des substances psychotropes repose sur deux traités des Nations Unies : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Ces deux Conventions comportent des tableaux dans lesquels figurent les substances qui font l'objet de mesures de contrôle appropriées. Il est également prévu dans les Conventions des systèmes pour l'extension et la modification des tableaux et c'est la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies qui est l'organisme mandaté par les Conventions pour prendre les décisions qui s'imposent concernant l'inscription d'une substance aux tableaux.

Les Conventions précisent le rôle de l'OMS en tant qu'institution chargée de communiquer à la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies des informations et des évaluations appropriées à caractère médical, scientifique ou relevant de la santé publique en vue de l'inscription aux tableaux des diverses substances. Ces évaluations peuvent porter sur des substances qui ne sont pas encore placées sous contrôle international,

¹ Ces « directives » sont appelées « lignes directrices » dans les précédents rapports du Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance.

mais aussi être prises en considération en vue de modifier des tableaux existants ou de rayer telle ou telle substance d'un tableau.

A l'OMS, c'est le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance qui a la responsabilité d'évaluer les substances en vue d'un placement sous contrôle international en examinant les données pertinentes et en soumettant ses avis au Directeur général de l'Organisation. Pour mener à bien cet examen, le Comité d'experts bénéficie d'une assistance très importante du Secrétariat de l'OMS, conformément à la procédure approuvée par le Conseil exécutif de l'Organisation. La version actuelle de cette procédure figure dans le document WHO/EDM/QSM/2000.5 est intitulée *Directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance*. Cette version a été approuvée en 2000 par le Conseil exécutif de l'OMS dans sa décision EB105 (14).

Lors de sa trente-troisième réunion, le Comité d'experts avait pris note d'un certain nombre de questions concernant l'inscription aux tableaux de quelques substances au sujet desquelles aucun avis particulier ne figure dans les présentes directives. Le Comité a donc prié le Secrétariat de l'OMS d'élaborer des directives complémentaires qui permettraient de modifier le texte actuel. Un projet de directives complémentaires a été rédigé en 2003 et soumis à l'examen du Conseil exécutif en vue d'une approbation éventuelle. Le Conseil exécutif a analysé cette proposition lors de sa cent quatorzième et de sa cent quinzième session et, au cours de cette dernière, il a confirmé l'applicabilité de la version actuelle des directives et prié le Secrétariat ainsi que le Comité d'experts de poursuivre leurs travaux sur ce point (15, 16).

Au cours de la présente trente-quatrième réunion, le Comité a pris acte de la décision du Conseil exécutif. Il a prié le Secrétariat de continuer à lui soumettre des propositions de modifications à apporter aux directives, compte tenu d'éléments nouveaux en rapport avec les impératifs du contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance. Le Comité a également décidé, pour faciliter les futures prises de position concernant l'inscription aux tableaux de substances psychoactives dans des cas qui ne sont pas traités en détail dans la version actuelle des directives, de procéder par interprétation des cas particuliers, comme il est indiqué ci-dessous au point 5.2.

Le Comité a également estimé que l'examen critique devrait également porter sur les conséquences que l'inscription aux tableaux de substances à placer sous contrôle peuvent avoir sur le juste milieu à rechercher entre la disponibilité à des fins médicales et la nécessité de prévenir les abus.

5.2 **Interprétation de certains aspects des directives**

Le Comité a estimé que l'étape décrite dans les directives sous la dénomination de « préexamen » devait porter non seulement sur l'examen de substances psychoactives qui ne tombent pas encore sous le coup des conventions internationales, mais également constituer le premier temps de l'examen de celles qui sont déjà placées sous contrôle au titre de l'une ou l'autre des Conventions. Au cas où il faudrait envisager la modification de l'inscription aux tableaux d'une telle substance ou sa radiation d'un des tableaux, comme cela est indiqué au paragraphe 13 des directives, le Secrétariat de l'OMS, tel ou tel membre du Comité d'experts ou encore des représentants d'organisations invités à participer aux réunions du Comité ont la possibilité de prendre l'initiative de ce préexamen. Une procédure de préexamen peut également être engagée lorsque le Comité a recommandé au Secrétariat de l'OMS de placer une substance donnée sous surveillance et que les résultats obtenus indiquent qu'un tel examen est nécessaire.

En ce qui concerne l'étape « examen critique » de la procédure décrite au paragraphe 15 des directives, le Comité a estimé préférable qu'elle soit menée à son terme au cours d'une seule et même réunion. Toutefois, lorsque l'examen d'une substance nécessite des informations complémentaires, le Comité peut décider de reporter sa prise de position définitive à une réunion ultérieure.

5.3 **Accès à l'information nécessaire pour l'évaluation des substances**

Le Comité d'experts a décidé de conseiller au Secrétariat d'attirer l'attention des pays sur le fait que les deux Conventions précisent la procédure à suivre pour informer l'Organisation des Nations Unies : lorsqu'une Partie est en possession d'informations qui, à son avis, pourraient nécessiter la modification de l'un quelconque des tableaux, elle doit le notifier au Secrétaire général et lui fournir les données dont elle dispose à l'appui de cette notification, après quoi le Secrétaire général transmettra ladite notification à l'OMS et aux autres Parties.

Les pays s'engagent à suivre ces procédures dès lors qu'ils sont Parties aux Conventions, mais le Comité d'experts a constaté qu'aucun pays ne s'était conformé à cette procédure au cours des dernières années, alors même qu'il avait connaissance de cas où il aurait été opportun de s'y conformer. Le Comité conseille également au Secrétariat d'insister encore auprès des pays pour qu'ils répondent aux questionnaires qui leur ont été adressés par l'OMS en vue de préparer l'évaluation des substances.

6. **Autres questions**

6.1 **Activités de l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA/OEDT)**

Le Dr Roumen Sedefov, Chef de projet pour les nouvelles drogues et le Comité scientifique à l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA/OEDT), qui a son siège à Lisbonne (Portugal), a indiqué quel est le rôle de l'Agence européenne des Drogues. Il a également exposé les grandes lignes du processus de mise en œuvre de la décision du Conseil (décision 2005/387/JHA du 10 mai 2005) relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives. Cette décision porte création d'un système d'échange rapide d'informations, au niveau de l'Union européenne, sur les nouvelles substances psychoactives qui peuvent constituer une menace pour la santé publique comparable à celle que comportent les substances mentionnées dans la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961 et la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971.

6.2 **Utilisation des données de pharmacovigilance pour l'évaluation du potentiel dépendogène et du potentiel d'abus (procédures et méthodologie)**

Le Secrétariat a communiqué des informations au Comité au sujet du Programme international de pharmacovigilance de l'OMS. Ce Programme, qui remonte à 1968, est géré par le Secrétariat, le centre collaborateur OMS d'Uppsala (UMC) ainsi que ses centres nationaux (79 actuellement) et un certain nombre de membres associés (18 actuellement). Le nombre de rapports sur les cas de réactions indésirables aux médicaments qui figurent dans la base de données de l'OMS dépasse 3,5 millions – soit un accroissement annuel de 160 000.

En ce qui concerne les préexamens et les examens critiques, des données émanant du centre collaborateur de l'OMS ont été incluses dans les rapports d'examen. Le Comité a toutefois formulé un certain nombre de propositions susceptibles d'améliorer l'utilité de ces données. Il s'agit notamment de l'emploi de substances de comparaison, du choix des réactions indésirables qui constituent des indicateurs de l'abus de drogues, de la nécessité de mieux préciser la terminologie utilisée et de l'emploi de certaines données comme dénominateurs, toutes propositions qui permettraient d'améliorer l'interprétation des informations.

Il a été convenu que le Secrétariat organiserait un échange de vues sur la manière d'utiliser au mieux ces données en vue de l'évaluation du potentiel dépendogène et du potentiel d'abus. Les experts et autres personnes concernées seront invités à y participer. Il a également été convenu d'intensifier la collaboration entre le Comité d'experts et le Programme de pharmacovigilance.

6.3 Développer l'éducation et l'information sur le bon usage des médicaments psychoactifs

Lors de sa trente-troisième réunion, le Comité d'experts avait évoqué les conséquences indésirables possibles de l'emploi, à des fins médicales, d'inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) (3). Il avait recommandé d'inscrire les ISRS au nombre des points à examiner lors de sa prochaine réunion, non pas à des fins de contrôle, mais en vue de développer l'éducation et la formation sur le bon usage des médicaments psychoactifs. C'est pour cette raison que ce point était à l'ordre du jour de la trente-quatrième réunion du Comité, mais il a été développé pour y inclure les médicaments qui font actuellement l'objet d'un contrôle international (médicaments sous contrôle international).

En 2005, l'Assemblée mondiale de la Santé et l'ECOSOC ont prié l'OICS et l'OMS d'examiner la possibilité de mettre en place un système d'assistance destiné à faciliter l'administration d'un traitement approprié de la douleur au moyen d'analgésiques opioïdes (résolutions ECOSOC 2005/25 et WHA58.22). Au cours de la présente trente-quatrième réunion, le Comité a noté – comme il l'avait déjà fait valoir en d'autres occasions – que l'accès aux médicaments sous contrôle reste bien souvent insuffisant, et il a jugé qu'il serait bon, par conséquent, de mettre en place un système d'assistance pour faciliter l'accessibilité et l'utilisation rationnelle de ces produits. Le Comité est convenu, de ce fait, que cela pourrait jouer un rôle dans le développement de l'éducation et de l'information sur le bon usage des médicaments sous contrôle.

Le Secrétariat travaille à un plan destiné à améliorer l'accessibilité et l'utilisation rationnelle des médicaments sous contrôle. Le Comité est d'avis qu'une instance officielle et régulièrement accessible permettrait de faciliter la consultation d'experts en la matière et il s'est dit prêt à jouer ce rôle.

6.4 Incidences du contrôle international sur l'accessibilité des substances à des fins médicales

Au cours de ses débats, le Comité a recensé les facteurs qui limitent l'accessibilité aux produits à usage médical, et notamment les obstacles invo-

lontainement créés par l'application même des lois et règlements. Il y a des pays qui prennent des mesures plus strictes que celles qui sont prévues par les Conventions. Cet état de choses est admissible étant donné que les prescriptions des Conventions représentent le minimum requis. Toutefois, ces Conventions ont pour but d'assurer la disponibilité des substances à des fins médicales aussi bien que la prévention des abus. Il ne faut donc pas perdre de vue que les Conventions n'imposent pas aux Parties la délivrance d'autorisations particulières pour la prescription et la dispensation de substances sous contrôle à usage médical et n'exigent pas non plus d'autorisation pour recevoir ces substances à titre thérapeutique. La mise en œuvre de mesures plus strictes que celles qu'imposent les Conventions risque de faire obstacle à l'utilisation rationnelle des médicaments. Les autorités nationales compétentes devraient examiner avec soin si telle ou telle de ces mesures actuellement en vigueur pourrait être modifiée de manière à permettre aux malades d'avoir accès aux médicaments dont ils ont besoin.

L'inscription d'une substance aux tableaux est susceptible d'entraîner des restrictions importantes à sa disponibilité en tant que médicament. Outre des mesures de contrôle plus strictes que celles prévues par les Conventions, comme on vient de le voir, il peut y avoir encore d'autres facteurs tels que l'insuffisance des mesures d'accompagnement, l'incapacité d'établir des estimations et des statistiques et de les communiquer à l'OICS, des pratiques médicales inadaptées et une reconnaissance insuffisante de l'utilité thérapeutique des médicaments sous contrôle par la profession médicale, le législateur et les fonctionnaires de police.

Le Comité a observé que plus de 80 % de la population mondiale n'a pas suffisamment accès aux analgésiques stupéfiants lorsque le besoin s'en fait sentir. Il a souligné que les autorités nationales compétentes devraient être invitées à coopérer avec l'OMS en consultation avec l'OICS en vue d'améliorer l'accès à ces médicaments.

Le Secrétariat de l'OMS a été prié de proposer de mettre à l'ordre du jour de la prochaine réunion du Comité un débat sur les conséquences que l'inscription aux tableaux peut avoir sur la nécessité de concilier disponibilité à des fins médicales d'une substance sous contrôle et prévention des abus.

Remerciements

Le Comité tient à exprimer ses remerciements aux personnes suivantes : le Dr A. Ball, Département VIH/SIDA, le Dr S. N. Pal et Mme C. Scudamore, Département Politique et Normes pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse, pour leur contribution à ses débats.

Il souhaite également exprimer sa reconnaissance à l'Institut national de pharmacodépendance, Université de Pékin, Chine, pour les efforts qu'il a consentis pour publier une version en chinois et à la Fondation De Lima Bohmer, Colombie, dont le soutien financier permettra à l'OMS de publier le présent rapport en langue espagnole.

Bibliographie

1. *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*. New York, Nations Unies, 1972.
2. *Convention de 1971 sur les substances psychotropes*. New York, Nations Unies, 1977.
3. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Trente-troisième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 915).
4. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-sixième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1989 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 787).
5. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-septième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 808).
6. Rapport de la trente-quatrième session (29 avril-9 mai 1991). *Conseil économique et social, Commission des Stupéfiants, Documents officiels, 1991, Supplément N° 4*. New York, Nations Unies, 1991 (E/1991/24, E/Cn.7/1991/26).
7. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Trente-deuxième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 903).
8. *Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, 1988*. New York, Nations Unies, 1991.
9. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-cinquième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1989 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 775).
10. *Liste modèle OMS des Médicaments essentiels*, quatorzième édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005.

11. *Inscription de la kétamine parmi les substances placées sous contrôle au titre de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, résolution 49/6.* Vienne, Conseil économique et social (E/CN.7/2006/10).
12. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-neuvième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 856).
13. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Trente et unième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 887).
14. *Directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (tiré à part du document EB105/2000/REC/1, annexe 9).
15. *Procès-verbaux : Conseil exécutif, cent quatorzième session.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.
16. *Procès-verbaux : sixième réunion, Conseil exécutif, cent quinzième session.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005.

BIBLIOGRAPHIE OMS THÉMATIQUE

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance

Trente-troisième rapport

OMS, Série de Rapports techniques, N° 915, 2003 (29 pages)

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance

Trente-deuxième rapport

OMS, Série de Rapports techniques, N° 903, 2001

(26 pages, n'existe qu'en langue anglaise)

Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance

Trente et unième rapport

OMS, Série de Rapports techniques, N° 887, 1999 (25 pages)

The Selection and use of Essential Medicines

Rapport d'un Comité OMS d'experts, 2005

(y compris la quatorzième liste modèle des médicaments essentiels)

OMS, Série de Rapports techniques, N° 933, 2006

(119 pages, n'existe qu'en langue anglaise)

WHO/UNODC/UNAIDS position paper

Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention Organisation mondiale de la Santé, Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA, 2004 (n'existe qu'en langue anglaise)

Traitement de la douleur cancéreuse : complété par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes,

1997, deuxième édition (78 pages)

Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs chez l'enfant, 1999 (87 pages)

Médicaments stupéfiants et psychotropes : trouver l'équilibre dans les politiques de contrôle des opioïdes – Directives pour l'évaluation,

WHO/EDM/QSM/2000/4, OMS, Genève, 2000

(existe également en 22 langues sur le site

<http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy/publicat/00whoabi/00whoabi.htm>).

Le présent rapport contient les recommandations d'un comité OMS d'experts chargé d'étudier les données relatives aux substances engendrant la dépendance afin de déterminer dans quelle mesure il pourrait être nécessaire de les placer sous contrôle international. La première partie du rapport récapitule les évaluations de sept substances (dronabinol, oripavine, buprénorphine, butorphanol, kétamine, khat et zopiclone) auxquelles le Comité a procédé. Le rapport comporte également une étude sur des substances ayant fait l'objet d'un préexamen (acide gamma-hydroxybutyrique et tramadol) selon laquelle il est recommandé de soumettre l'acide gamma-hydroxybutyrique à un examen critique lors d'une prochaine réunion. Deux autres substances, la gamma-butyrolactone et le 1,4-butanediol, devraient également être soumises ultérieurement à un préexamen. La deuxième partie du rapport comporte une analyse des directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance. Les différentes sections de cette partie du rapport sont consacrées à la modification des directives actuelles, à l'interprétation de certains de leurs aspects et à l'accès aux informations nécessaires pour l'évaluation des diverses substances. La dernière section porte sur d'autres questions, et notamment l'activité de l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), l'utilisation des données de pharmacovigilance, le développement de l'éducation et de l'information sur le bon usage des médicaments psychoactifs et les conséquences du contrôle international de ces produits sur leur disponibilité à des fins médicales.

ISBN 978-92-4-220942-6



9 789242 209426