



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

OMS, série de Rapports techniques

915

COMITE OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODEPENDANCE

Trente-troisième rapport



Organisation mondiale de la Santé

Genève 2003



Catalogage à la source : bibliothèque de l'OMS

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance (2003 : Genève, Suisse)
Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : trente-troisième rapport

(OMS, Série de rapports techniques ; 915).

© Organisation mondiale de la Santé 2003

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et Diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; mél : bookorders@who.int). Les demandes relatives à l'autorisation de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS — que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale — doivent être envoyées à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; mél : permissions@who.int).

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. 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 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 ne garantit pas l'exhaustivité ni l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

Cette publication contient 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.





Table des Matieres

1. Introduction	1
2. Critères d'inscription aux tableaux	1
3. Examen critique des substances psychoactives	4
3.1 Examen critique	4
3.2 Amfépramone (DCI)	5
3.3 Amineptine (DCI)	7
3.4 Buprénorphine (DCI)	8
3.5 <i>Delta</i> -9-tétrahydrocannabinol	11
3.6 Tramadol (DCI)	13
4. Préexamen des substances psychoactives	16
4.1 Kétamine (DCI)	16
4.2 Zaléplone (DCI)	17
4.3 Zopiclone (DCI)	18
4.4 Butorphanol (DCI)	18
4.5 Oripavine	19
4.6 Khat	20
5. Terminologie employée dans la notification des réactions indésirables aux médicaments liées à des abus	21
6. Autres questions	22
Remerciements	23
Bibliographie	23
Annexe Terminologie employée dans la notification des réactions indésirables aux médicaments liées à des abus	25



Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance

Genève, 17–20 septembre 2002

Membres

Professeur M.S. Bourin, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Nantes, Nantes, France

Professeur Cai Zhiji, Directeur honoraire, Institut national de la Pharmacodépendance, République populaire de Chine

Dr L. De Lima, MD Anderson Cancer Centre, University of Texas, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique

Professeur A.S. Elmi, Consultant, Rexdale Health Centre, Toronto, Ontario, Canada

Dr S. Haghghi, Sous-Directeur Production, Institut Pasteur d'Iran, Farvadin, République islamique d'Iran

Dr E.M.A. Ombaka, Directeur, Ecumenical Pharmaceutical Network, Westlands, Nairobi, Kenya

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

Professeur S. Surzawati, Chef du Département de Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine, Université Gajah Mada, Yogyakarta, Indonésie

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

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

Représentants d'autres organisations

Consumers International (CI/IOCU)

M.C. Medawar, Consumers International, Londres, Angleterre

Fédération internationale de l'Industrie du Médicament

Dr W. Erni, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, Genève, Suisse

Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS)

Dr E.L.A. Carlini, Membre, Organe International de Contrôle des Stupéfiants, Vienne, Autriche

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

Dr B. Remberg, Expert scientifique, Programme des Nations Unies pour le Contrôle international des Drogues, Vienne, Autriche

Dr J. Tomas-Rossello, Expert du traitement des toxicomanies, Programme des Nations Unies pour le Contrôle international des Drogues, Vienne, Autriche

Industrie mondiale de l'Automédication responsable (WSMI)

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



Secrétariat

Dr R. Edwards, Directeur, Centre de Surveillance d'Uppsala, Uppsala, Suède
(*Conseiller temporaire*)

M.S. Elliott, Regional Laboratory for Toxicology, City Hospital NHS Trust, Birmingham, Angleterre (*Conseiller temporaire*)

Dr L. Rågo, Coordonnateur, Assurance de la qualité et innocuité des médicaments, Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

M.T. Yoshida, Spécialiste scientifique, Assurance de la qualité et innocuité des médicaments, Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)



1. Introduction

Le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance s'est réuni à Genève du 17 au 20 septembre 2002. Le Dr L. Rågo, 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 application 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 contrôle à appliquer au niveau international. L'OMS étant la seule habilitée à procéder à de cette évaluation, aucune substance ne peut faire l'objet d'un contrôle international sans avoir d'abord été évalué par le Comité OMS de la pharmacodépendance, chargé de ces évaluations depuis la fondation de l'OMS en 1948. Le Dr Rågo a souligné combien il était important de peser la nécessité d'éviter tout détournement d'usage des substances thérapeutiques pouvant faire l'objet d'abus au moyen de contrôles appropriés, en regard de la nécessité de garantir l'accès à ces médicaments pour un usage thérapeutique.

2. Critères d'inscription au tableau

Pour pouvoir garantir l'uniformité du processus d'examen, l'OMS a élaboré une méthode d'examen systématique des substances psychoactives engendrant une dépendance. Cette méthode a été mise à jour lorsque le besoin s'en est fait sentir. La méthode d'examen actuelle suit les lignes directrices (auxquelles il est fait référence dans la suite du texte sous l'appellation « les lignes directrices ») adoptées par le Conseil exécutif de l'OMS en 2000 (1).

Les critères d'inscription aux tableaux précisés dans les lignes directrices sont basés sur les dispositions pertinentes des conventions internationales relatives au contrôle des drogues et sur les principes directeurs supplémentaires établis par ce Comité lors de ses réunions précédentes. Essentiellement, le critère appliqué aux stupéfiants est l'analogie en termes d'abus et d'effets nocifs avec des drogues déjà contrôlées. Conformément à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (ci-après dénommée « Convention de 1961 » (2)), le Comité d'experts, lorsqu'il décide s'il faut recommander un contrôle international, détermine d'abord si la substance soumise à examen a des



effets de types morphiniques, cocaïnique ou au cannabiques, ou si elle peut être se transformée en une substance déjà inscrite dans un des tableaux ayant de tels effets. Si c'est le cas, le Comité détermine ensuite si la substance est susceptible d'entraîner un abus analogue et de produire des effets nocifs semblables à ceux des substances inscrites au Tableau I ou au Tableau II, ou confirme qu'elle peut être transformée en une substance déjà inscrite dans l'un de ces tableaux.

Toutefois, aucune indication précise ne figure dans les lignes directrices sur le degré d'analogie par rapport à la substance originale que doit présenter une substance pour être considérée comme étant de type morphinique, cocaïnique ou cannabique. L'absence d'indications précises sur la question est source de difficultés considérables pour le Comité lorsque la substance à l'examen présente une certaine analogie par exemple avec un stupéfiant et une substance psychotrope, parce que les critères d'inscription aux tableaux figurant dans la Convention sur les substances psychotropes de 1971 (3) (ci-après dénommée « la Convention de 1971 ») comportent également une règle d'analogie. Le fait de savoir s'il faut décider de contrôler les analgésiques et les stimulants en vertu de la Convention de 1961 ou de celle de 1971 constitue un problème important. La plupart des analgésiques puissants le sont conformément à la convention de 1961, mais quelques-uns sont contrôlés en tant que substances psychotropes suivant celle de 1971. Parmi les stimulants du système nerveux central, la cocaïne est contrôlée en application de la Convention de 1961 tandis que les amphétamines le sont aux termes de celle de 1971. Ainsi, les critères de choix entre ces deux Conventions sont ambigus pour ces classes de médicaments.

Il existe deux catégories de critères d'inscription aux tableaux pour les substances psychotropes. Dans la première, en plus de l'analogie avec des substances déjà inscrites, le risque de dépendance, conjointement avec et les effets psychotropes, constituent un critère facultatif. Lorsqu'on applique ce dernier, il est nécessaire de confirmer que la substance en question présente un risque de dépendance et peut produire « 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 ». Ce critère a permis d'inscrire de nouveaux types de substances psychotropes engendrant une dépendance, qui ne sont pas analogues aux substances déjà inscrites. Toutefois, les critères d'inscription des substances psychotropes, contrairement à ceux des stupéfiants, comportent une règle supplémentaire qui veut 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 important justifiant qu'elle soit placée sous contrôle « international ». Cette disposition a dissuadé le Comité de proposer des contrôles « préventifs » pour les substances psychotropes.

Des détails complémentaires sur les critères d'inscription figurant dans la Convention de 1961 concernent l'inscription :

- des préparations de stupéfiants qui peuvent être exemptées de certaines mesures de contrôle, par exemple de certaines règles liées à la prescription (Tableau III) ;
- des stupéfiants particulièrement susceptibles de donner lieu à des abus et qui peut être remplacés pour l'usage médical (Tableau IV)

On peut citer comme exemples de stupéfiants inscrits à ces tableaux en application de la Convention de 1961 :

<i>Tableau I</i>	morphine, hydromorphone
<i>Tableau II</i>	codéine, dextropropoxyphène
<i>Tableau III</i>	comprimés de codéine ne dépassant pas 100 mg par comprimé ou sirop contre la toux ne contenant pas plus de 2,5 % de codéine
<i>Tableau IV</i>	héroïne, cannabis

Les lignes directrices fournissent également des critères applicables au choix d'un tableau approprié pour les substances psychotropes régies par la Convention de 1971, à savoir :

<i>Tableau I</i>	Substances susceptibles de donner lieu à des abus dans une mesure constituant un risque particulièrement grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est très limitée ou inexistante.
<i>Tableau II</i>	Substances susceptibles de donner lieu à des abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible à moyenne.
<i>Tableau III</i>	Substances susceptible de donner lieu à des abus dans une mesure constituant un risque sérieux pour la santé publique, mais dont la valeur thérapeutique est moyenne à grande.
<i>Tableau IV</i>	Substances susceptible de donner lieu à des abus dans une mesure constituant un risque faible mais non négligeable pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible à grande.





Dans les cas où les critères ci-dessus ne s'appliquent qu'en partiel, la recommandation relative à l'inscription a un tableau devra tenir davantage compte du risque pour la santé publique que de l'utilité thérapeutique.

Malgré ce qui précède, on ne recommandera pour l'inscription au Tableau I que lorsque les critères ci-dessus sont pleinement satisfaits, concernant à la fois l'utilité thérapeutique et le risque pour la santé publique.

On peut citer comme exemples de substances psychotropes inscrites à ces tableaux en application de la Convention de 1971 :

Tableau I lysergide (LSD), *N*, α -dimethyl-3,4-(méthylendioxy) phénéthylamine (MDMA)

Tableau II amphétamines, méthaqualone

Tableau III amobarbital, flunitrazépam, buprénorphine, pentazocine

Tableau IV diazépam, amfépramone

Il convient de noter que l'ordre des Tableaux dans les deux Conventions n'est pas le même. Dans la Convention de 1961, le Tableau IV est le plus restrictif tandis qu'il est le moins restrictif dans la Convention de 1971. Les systèmes de réglementation nationaux qui utilisent leurs propres systèmes de tableaux viennent ajouter à la confusion.

3. Examen critique des substances psychoactives

3.1 Examen critique

Le Comité d'experts procède à un examen critique dans tous les cas suivants : 1) Il y a en notification d'une Partie à la Convention de 1961 ou de 1971 concernant l'inscription au Tableau d'une substance ;

2) La Commission des Nations Unies sur les stupéfiants a demandé explicitement examen d'une substance ; 3) le pré-examen d'une substance s'est soldé par une recommandation préconisant son examen critique ; 4) est portée 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 clandestinement fabriquée. Dans ce dernier cas, si un usage thérapeutique de la substance est confirmé par la suite par un quelconque Etat Membre, celle-ci doit être soumise à un pré-examen.



Les cinq substances soumises à un examen critique lors de la présente réunion avaient fait l'objet d'un pré-examen lors de la réunion précédente du Comité (4), au cours de laquelle leur examen critique avait été recommandé.

3.2 Amfépramone (DCI)

Identification de la substance

L'amfépramone, ou 2-(diéthylamino)propiophénone (CAS N° 90-84-6 pour la base, 134-80-5 pour le chlorhydrate) est également connue sous le nom de diéthylpropion. L'amfépramone est commercialisée sous de nombreux noms de marques.

Examen antérieur

L'amfépramone avait été inscrite au Tableau IV de la Convention de 1971 au moment de l'adoption de cette dernière. Elle avait été examinée par un groupe d'examen de l'OMS en 1980 (5), qui avait conclu que rien ne permettait de recommander une modification de son niveau de contrôle international. L'amfépramone a fait l'objet d'un pré-examen lors de la dernière réunion du Comité (4), au cours de laquelle un examen critique a été recommandé à partir des informations provenant de l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS) indiquant que des abus et un trafic illicite d'amfépramone avaient été signalés dans presque toutes les régions du monde, et s'étaient particulièrement répandus en Asie et en Fédération de Russie.

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

L'amfépramone est un analogue de l'amphétamine anorexigène, utilisé pour le traitement de l'obésité. Il possède un spectre d'effets pharmacologiques analogues à celui des amphétamines inscrites aux tableaux de la Convention, notamment concernant son activité de libération de la dopamine.

Potentiel dépendogène

Une dépendance à l'amfépramone peut se produire mais on dispose de peu de données sur l'incidence de cette dernière. Chez certains patients, la tolérance aux effets anorexigènes du médicament peut survenir dans les 6 à 12 semaines. On a montré que l'amfépramone entraînait une sensation d'euphorie et d'autres modifications de l'humeur caractéristiques des drogues faisant l'objet d'abus.



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

Les informations de l'OICS indiquent qu'un trafic illicite d'amfépramone a été signalé dans de nombreux pays et régions. Dans plusieurs pays d'Amérique du Sud, la surutilisation de stimulants anorexigènes a conduit les autorités à prendre des mesures complémentaires sur le plan éducatif et réglementaire. Toutefois, le petit nombre de rapports faisant état de réactions indésirables liées à des abus reçus par le programme international de pharmacovigilance ne laisse pas penser que l'amfépramone soit hautement susceptible de faire l'objet d'abus. La réponse des pouvoirs publics au questionnaire de l'OMS a également indiqué que le détournement d'usage et l'abus de ce médicament restaient limités.

Utilité thérapeutique

L'amfépramone a été utilisée comme anorexigène pour voie orale dans le traitement de l'obésité, bien que les stimulants ne soient généralement pas recommandés pour cette indication. Il n'est indiqué qu'en complément d'autres formes de traitement (comme la restriction calorique, l'exercice physique et les techniques de modification du comportement). Certaines autorités de réglementation pharmaceutique de l'Union européenne ont déjà retiré l'amfépramone du marché en raison de préoccupations liées à son innocuité. La consommation mondiale d'amfépramone a diminué depuis 1997, parallèlement au déclin de la consommation totale des stimulants inscrits au Tableau IV de la Convention de 1971.

Recommandation

Le Comité a estimé que, d'après les critères d'inscription aux tableaux fixés dans les lignes directrices, une substance psychotrope inscrite au Tableau IV de la Convention de 1971, comme l'amfépramone, doit comporter un probabilité d'abus entraînant un risque « non négligeable » pour la santé publique. Il n'a pas recommandé de modifier l'inscription de l'amfépramone puisque les informations disponibles étaient insuffisantes pour justifier une inscription au Tableau II ou III, qui exige qu'une substance représente un risque « sérieux » pour la santé publique. Concernant le respect des lois, relatives à l'importance des activités illicites dont font l'objet les stimulants inscrits dans d'autres tableaux de la Convention de 1971 peuvent permettre peut-être de comparer le risque d'abus de l'amfépramone à celui d'autres stimulants à l'avenir. En attendant, compte tenu des préoccupations existantes concernant son innocuité pour l'usage médical, le Comité a recommandé d'intensifier les



activités d'information et d'éducation afin de freiner son utilisation excessive.

3.3 Amineptine (DCI)

Identification de la substance

L'amineptine (acide 7-[10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl)amino]heptanoïque) est disponible sous forme de base libre (CAS 57574-09-1) ou de chlorhydrate (CAS 30272-08-3). Il n'y a pas d'atomes de carbone chiraux, et par conséquent pas de stéréoisomères ni de mélanges racémiques possibles.

Examen antérieur

L'amineptine a fait l'objet d'un préexamen lors de la trente-deuxième réunion du Comité (4) et son examen critique y a été recommandé.

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

L'amineptine est un antidépresseur tricyclique de synthèse atypique, ayant des effets stimulants sur le système nerveux central. C'est un agoniste dopaminergique indirect, qui inhibe sélectivement la fixation de la dopamine et induit une libération de cette dernière, avec stimulation complémentaire du système adrénergique. Ses effets antidépresseurs sont analogues à ceux d'autres antidépresseurs tricycliques, mais l'amineptine a une action plus rapide est mieux tolérée et a peu d'effets cardio-vasculaires, analgésiques ou anorexigènes. Elle provoque un spectre d'effets pharmacologiques analogues à ceux des stimulants psychomoteurs inscrits au Tableau II de la Convention de 1971.

Potentiel dépendogène

Il y a peu d'études chez l'animal sur le potentiel qu'a l'amineptine d'engendrer une dépendance ou un abus. Toutefois, certaines études cliniques ont indiqué que l'amineptine avait un potentiel dépendogène et pouvait entraîner des abus, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'usage de drogues. Les membres du Comité ont fait état de leurs observations relatives à l'abus et à la dépendance non négligeables observés chez les malades traités par l'amineptine en France. Le potentiel dépendogène de ce médicament semble être associé à son effet de stimulant psychomoteur. Les manifestations cliniques du sevrage comprennent l'anxiété, l'insomnie, l'agitation psychomotrice et la boulimie. Des cas de dépendance ont été rapportés en Asie et en Europe.





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

L'abus d'amineptine a été signalé principalement en Asie et en Europe. Ce médicament a été retiré du marché en France, où il avait été mis au point il y a quelques décennies, en raison de sa très forte hépatotoxicité et des abus constatés. Toutefois, il continue à être utilisé médicalement et à faire l'objet d'abus dans les pays en développement. Les rapports faisant état de réactions indésirables à ce médicament rassemblés par le programme international de pharmacovigilance indiquent un plus grand nombre de cas d'abus et de dépendance pour l'amineptine que pour les autres stimulants anorexigènes actuellement inscrits au Tableau IV de la Convention de 1971, comme l'amfépramone. Les réponses des pouvoirs publics au questionnaire de l'OMS ont également indiqué un détournement d'usage et des abus limités, bien que certains aient mentionné des hospitalisations liées à l'utilisation ou à l'abus d'amineptine.

Utilité thérapeutique

L'utilité thérapeutique de l'amineptine est limitée par son hépatotoxicité, ses effets secondaires (éruption d'acnée et anxiété) et la disponibilité d'antidépresseurs plus sûrs. Sur les 103 pays qui ont répondu au questionnaire OMS, seuls 17 ont indiqué utiliser l'amineptine.

Recommandation

Le Comité a estimé que le degré de risque pour la santé publique et la société associé à la probabilité d'abus de l'amineptine est sérieux et a constaté que son utilisation est associée à une hépatotoxicité importante. Son utilité thérapeutique a été évaluée comme étant faible à modérée au mieux. Bien qu'elle ait déjà été retirée du marché dans plusieurs pays, l'amineptine continue à être disponible dans un certain nombre d'autres. Le Comité a donc considéré que la probabilité qu'elle fasse l'objet d'abus justifiait son placement sous contrôle international. Le Comité a recommandé d'inscrire l'amineptine au Tableau II de la Convention de 1971.

3.4 Buprénorphine (DCI)

Identification de la substance

La buprénorphine ou 21-cyclopropyl-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,14-*endo*-éthano-6,7,8,14-tétrahydrooripavine (CAS 53152-21-9 pour le chlorhydrate ; 52485-79-7 pour la base libre) est commercialisée sous au moins 26 noms de marques.



Examen antérieur

En 1983, un Groupe d'examen de l'OMS n'a pas recommandé le contrôle international de la buprénorphine, bien qu'il ait recommandé l'inscription de la pentazocine (une substance pharmacologiquement apparentée) au Tableau III de la Convention de 1971 (6). Un examen critique de la buprénorphine a été à nouveau entrepris lors de la vingt-cinquième réunion du Comité (7), au cours de laquelle son inscription au Tableau III de la Convention de 1971 a été recommandée. Toutefois, à part la différence qu'existe entre la buprénorphine, un agoniste μ -opioïdérique partiel et l'héroïne, la morphine et la méthadone, des agonistes μ -opioïdériques prototypes, le Comité n'a fourni aucune explication complémentaire concernant son choix de la Convention de 1971 plutôt que celle de 1961. Dans son rapport pour 1995, l'OICS a demandé une révision du système de contrôle de la buprénorphine par l'OMS. Compte tenu de ce qui précède et des preuves d'abus et de trafic illicite non négligeables enregistrées malgré le contrôle international exercé du fait de son inscription au Tableau III de la Convention de 1971, le Comité avait recommandé l'examen critique de la buprénorphine lors de sa trente-deuxième réunion (4).

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

La buprénorphine est un agoniste μ -opioïdérique partiel et un antagoniste des récepteurs κ -opioïdériques. Elle a été largement commercialisée comme analgésique et a été utilisée plus récemment dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. En tant qu'agoniste μ -opioïdérique partiel, elle a des effets pharmacologiques analogues à ceux de doses faibles à modérées de morphine et d'autres agonistes κ -opioïdériques complets, mais a un effet maximal nettement moins important. A cause de son activité intrinsèque faible, de sa forte affinité pour les récepteurs μ -opioïdériques et de sa lente dissociation d'avec eux, elle précipite le syndrome de sevrage chez les animaux et les personnes morphino-dépendantes. En outre, le traitement préalable par la buprénorphine atténue les effets de la morphine et des autres agonistes μ -opioïdériques complets. C'est pourquoi la buprénorphine est à la fois un agoniste et un antagoniste des opioïdes.

Potentiel dépendogène

La buprénorphine a des effets renforçateurs dans les études sur les animaux, engendre une sensation d'euphorie et d'autres



modifications positives de l'humeur chez les opiomanes et provoque une légère dépendance physique. Aucune étude publiée à la suite de la vingt-cinquième réunion du Comité (7) n'a laissé à penser qu'il était nécessaire de réviser la conclusion antérieure de ce dernier suivant laquelle la buprénorphine n'a pas de potentiel dépendogène important.

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

Bien que la buprénorphine soit largement commercialisée, la France et le Royaume-Uni en consomment bien plus par habitant que les autres pays. En France, où elle constitue le principal traitement d'entretien des patients souffrant d'une dépendance aux opioïdes que les généralistes soient autorisés à prescrire, il y a eu des rapports faisant état de détournements d'usage et d'abus de la part de polytoxicomanes. Les informations en provenance d'autres pays et de l'OICS sur les détournements d'usage et les abus indiquent que la buprénorphine est susceptible de faire l'objet d'abus pouvant constituer un risque sérieux pour la santé publique et la société. Malgré le détournement d'usage et les abus dont elle fait l'objet en France, le nombre de décès par surdosage d'opioïdes a nettement diminué à la suite de l'introduction de la buprénorphine comme traitement de substitution. Dans l'ensemble, le rapport risque/avantage de l'utilisation de la buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes a été jugé favorable par le Comité.

Utilité thérapeutique

La buprénorphine est actuellement utilisée dans environ 60 pays comme analgésique et dans environ 30 pays comme traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes. Toutefois, son utilisation pour le traitement de la dépendance aux opioïdes augmente rapidement.

Application des lignes directrices

La plupart des membres du Comité ont estimé que, compte tenu du critère d'analogie, la buprénorphine devrait être reclassifiée en vertu de la Convention de 1961. Le Comité a considéré que cette substance présente davantage d'analogie avec la morphine qu'avec la léfétamine, seul analgésique contrôlé en tant que substance psychotrope au moment où la Convention de 1971 a été adoptée. Bien que la léfétamine soit un analgésique qui se fixe aux récepteurs opioïdiques cérébraux, elle a fait l'objet d'abus au cours des



années 1950 au Japon à cause de ses effets stimulants sur le système nerveux central.

Le Comité a également constaté que le critère d'inscription au tableau des substances psychotropes s'appliquerait à presque tous les médicaments contrôlés dans le cadre de la Convention de 1961. La morphine et la cocaïne sont de toute évidence des substances psychoactives capables de produire 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 ». Ils engendrent également une dépendance. Par conséquent, la morphine et la cocaïne satisfont à la première exigence permettant de les inscrire aux tableaux des substances psychotropes. Il n'y a aucune indication péremptoire dans la Convention de 1971 ou dans les lignes directrices concernant le choix que le Comité doit faire entre les deux critères en option. Le Comité a également été informé de ce que les lignes directrices nécessitent une justification plus solide pour recommander une le changement de statut d'une substance en la faisant passer d'une convention à l'autre.

Recommandation

Pour les raisons indiquées ci-dessus, le Comité a estimé que la décision finale concernant la buprénorphine devrait être prise à l'occasion d'une de ses réunions futures. Il a également recommandé que l'OMS, en consultation avec les Nations Unies, élabore des principes directeurs permettant de choisir entre les deux critères d'inscription facultatifs pour les substances psychotropes, et d'aménager les lignes directrices en ce qui concerne le choix de la convention la plus appropriée lorsqu'une substance soumise à examen présente des analogies à la fois avec une substance psychotrope et avec un stupéfiant. Cette question intéresse plus particulièrement les cas où l'on envisage de modifier le contrôle exercé sur une substance en la passant d'une convention à l'autre.

3.5 *Delta-9-tetrahydrocannabinol*

Identification de la substance

Le nom chimique du *Delta-9-tetrahydrocannabinol* est le suivant : 6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol. Le dronabinol (CAS 1972-08-3) est la DCI de l'un des variants stéréochimiques du *Delta-9-tetrahydrocannabinol*, à savoir, le (-)-*trans-Delta-9-tetrahydrocannabinol*.



Examen antérieur

Le *Delta-9*-tetrahydrocannabinol a 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 faire passer le dronabinol au tableau II, tout en gardant les autres isomères et leurs variants stéréochimiques dans le tableau I. Cette proposition a été rejetée par la Commission sur les stupéfiants et le Comité a réexaminé la question lors de sa vingt-septième réunion, au cours de laquelle il a recommandé que tous les variants stéréochimiques du *Delta-9*-tetrahydrocannabinol soient réinscrits au tableau II (8). Cette recommandation a été adoptée par les Nations Unies. Lors de sa trente-deuxième réunion, le Comité a préexaminé le dronabinol et recommandé son examen critique en vue de sa réinscription compte tenu de son pourcentage d'abus extrêmement faible (4).

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

Le *Delta-9*-tetrahydrocannabinol est le principal principe actif du cannabis, qui est une substance psychotrope bien connue et il montre les mêmes effets d'altération de la perception que le cannabis.

Potentiel dépendogène

Bien que l'abus de cannabis soit très répandu, rien ne permet de penser que le dronabinol soit aussi susceptible d'engendrer des abus que le cannabis.

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

Pour ce qui est du potentiel d'abus, il n'y a peut-être aucune différence importante entre le *Delta-9*-tetrahydrocannabinol et le cannabis, dans lequel cette substance psychoactive est présente naturellement. En revanche, pour ce qui est de la probabilité qu'il engendre un abus, on observe une très grande différence entre ces deux produits. L'abus de cannabis est répandu dans le monde entier tandis que l'abus de *Delta-9*-tetrahydrocannabinol ou de ses préparations est rare. Sur les 103 pays qui ont répondu au questionnaire OMS, seulement deux ont indiqué qu'il y avait des abus de cette substance : le Danemark a rapporté des abus de « cannabinoles », expliquant que cela signifiait que l'on avait décelé du *Delta-9*-tetrahydrocannabinol dans une pièce à conviction, et le questionnaire des Etats-Unis d'Amérique mentionnaient trois cas d'abus rapportés par l'American Association of Poison Control Centers au cours de la période s'étendant de 1992 à 1994.



Utilité thérapeutique

Le dronabinol est indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse chez les malades n'ayant pas bien suffisamment réagi aux traitements antiémétiques conventionnels et pour le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids enregistrée chez les malades présentant un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Sur les 103 pays ayant répondu au questionnaire OMS, seuls six ont signalé une disponibilité régulière des produits pharmaceutiques contenant du dronabinol.

Recommandation

Le risque d'abus de dronabinol devrait rester très faible aussi longtemps que le cannabis continue à être facilement disponible. Le Comité a estimé que l'éventualité d'un tel abus ne constitue pas un risque sérieux pour la santé publique et la société. Conformément aux critères d'inscription fixés, il a estimé qu'il fallait réinscrire le dronabinol au tableau IV de la Convention de 1971 sur les Substances psychotropes. Pour éviter de mettre différents variants stéréochimiques d'une même substance dans différents systèmes de contrôle, le Comité a recommandé que tous les variants stéréochimiques du *Delta-9-tetrahydrocannabinol* soient également inscrits au tableau IV de la Convention de 1971.

3.6 Tramadol (DCI)

Identification de la substance

Le tramadol ou (+/-)*trans-2*-diméthylaminométhyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol, est disponible sous forme de base libre (CAS 27203-92-5) ou de chlorhydrate (CAS 36282-47-0). Il est commercialisé sous plus de 100 noms de marque.

Examen antérieur

Le tramadol a fait l'objet d'un préexamen lors de la vingt-huitième réunion du Comité au cours de laquelle son examen critique n'a pas été recommandé (9) ; toutefois, à la suite du préexamen effectué lors de la trente-deuxième réunion du Comité, ce dernier a recommandé son examen critique (4).

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

On s'est aperçu que le tramadol était un agoniste opioïdérique ayant une affinité sélective pour les récepteurs μ -opioïdériques, mais une



faible affinité pour les récepteurs κ - et δ -opioïdériques. L'affinité pour les récepteurs μ -opioïdériques est approximativement 10 fois moins importante que celle de la codéine et 6000 fois moins importante que celle de la morphine. L'*O*-desméthyl (ODT ou M1), un métabolite du tramadol, a une affinité 200 fois supérieure au composé d'origine pour les récepteurs μ -opioïdériques. En plus de son effet sur les récepteurs opioïdériques cérébraux, le tramadol est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (isomère +) et du recaptage de la noradrénaline (isomère -). Le tramadol induit une analgésie, mais est associé à moins de cas de dépression respiratoire que les autres opioïdes et n'a aucun effet cardiaque important. On s'est aperçu qu'il abaissait les seuils épiléptogène et de la sudation, mais qu'il réduisait les frissons post-opératoires.

On a constaté que le tramadol avait certains effets sur le système nerveux central, et qu'il provoquait notamment des étourdissements, une sédation, des céphalées et, dans une moindre mesure, une sensation d'euphorie, une stimulation du système nerveux central (par ex. tremblements, agitation, anxiété et hallucinations), une dysphorie et des convulsions. Chez les 1 % de malades ayant présenté des convulsions, on s'est aperçu que ces dernières étaient liées à un facteur de prédisposition, tel qu'une épilepsie, un syndrome de sevrage alcoolique ou médicamenteux, ou un traitement antidépresseur. Les effets toxiques peuvent être directement provoqués par le médicament et ils peuvent être exacerbés par la présence d'antidépresseurs IMAO ou de dépresseurs du système nerveux central. On a rapporté que le surdosage entraînait bradycardie, convulsions, dépression respiratoire et coma.

Potentiel dépendogène

Les études chez l'animal ont indiqué que le tramadol provoque peu d'effets d'échappement, comporte des symptômes de sevrage bénins et un potentiel d'abus inférieur à celui de la codéine et de la pentazocine. Néanmoins, avec l'augmentation rapide de l'utilisation médicale du tramadol partout dans le monde, des rapports ont fait état de cas de dépendance et d'abus, en particulier chez les opiomanes. L'action du médicament sur les systèmes monoaminergiques cérébraux doit également être étudiée par rapport à son potentiel d'abus.

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

Sur les 103 pays ayant répondu au questionnaire OMS, 88 ont indiqué avoir une utilisation médicale du tramadol. Parmi eux, 21 ont signalé des cas d'abus et un trafic illicite. Les cas d'abus rapportés provenaient principalement d'Europe et des Etats-Unis d'Amérique.





Des décès par surdosage ont été signalés en France et aux Etats-Unis d'Amérique. Dans quelques-uns de ces pays, l'abus de tramadol a conduit à des mesures réglementaires telles que la suspension temporaire de l'homologation commerciale ou l'utilisation de feuilles de prescription particulières. Toutefois, l'évaluation du risque d'abus qu'il comporte est rendue difficile par la rareté des données quantitatives et par des différences considérables enregistrées dans l'expérience qu'en ont les différents pays. En Allemagne, où ce médicament a été mis au point et est sur le marché depuis 25 ans sans autre contrôle que des règles de prescription, les données du système d'alerte concernant la toxicomanie laissent à penser que le tramadol est moins susceptible d'engendrer un abus que la buprénorphine et la pentazocine. Les données du réseau d'alerte des Etats-Unis d'Amérique laissent par ailleurs à penser que son potentiel d'abus est peut-être grossièrement comparable à celui de la codéine ou du dextropropoxyphène dans ce pays. Les autorités de réglementation des Etats-Unis d'Amérique ont exigé que la firme qui parraine le tramadol mette en place un groupe indépendants de scientifiques chargés d'effectuer des études postcommercialisation sur les abus et la dépendance liés au tramadol. Ces études ont permis de constater que le taux d'abus au cours de l'année ayant suivi l'introduction du tramadol sur le marché était de 2 à 3 cas pour 100 000 malades. Par la suite, ce taux est tombé à un cas pour 100 000. Les rapports faisant état de réactions indésirables liées à l'abus de tramadol recueillies par le programme international de pharmacovigilance indiquent un plus grand nombre de cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage avec le tramadol qu'avec n'importe quel autre analgésique, à l'exception du butorphanol, qui vient au premier rang de la liste des produits pour lesquels une « pharmacodépendance » a été rapportée. Bon nombre de ces rapports proviennent des Etats-Unis d'Amérique, où la consommation de tramadol a augmenté rapidement depuis qu'il a été commercialisé pour la première fois en 1995, une situation propice à l'élévation des taux de réactions indésirables notifiées.

Utilité thérapeutique

Le tramadol est utilisé comme analgésique pour le traitement de la douleur modérée à sévère. Il est apparu en Allemagne dans les années 70 et a été par la suite commercialisé en Afrique, dans les Amériques et en Asie et est actuellement employé dans 104 pays. Cependant, il est difficile de savoir si l'augmentation rapide de son utilisation médicale est due à la reconnaissance de son utilité thérapeutique. L'absence de contrôle international en est peut-être un des facteur.



Recommandation

Sur le plan pharmacologique, le tramadol est plus complexe que les agonistes des récepteurs μ -opioïdiques prototypiques, mais l'un de ses métabolites est un agoniste puissant de ces récepteurs. Cela correspond au type d'abus dont il fait l'objet, qui est analogue à celui que les opiomanes font des opioïdes, et à ses effets analgésiques semblables à ceux des de type opioïdes. La probabilité pour que le tramadol fasse l'objet d'un abus semble varier selon les pays, en fonction de la prévalence de la dépendance aux opioïdes, des types de stratégies commerciales et d'autres facteurs. Les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour que le Comité recommande le contrôle international du tramadol, mais le sont pour recommander que l'OMS garde ce médicament sous surveillance.

4. 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 pouvant 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 le médicament, 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 de la kétamine, de la zaléplone et de la zopiclone, tandis qu'un membre du Comité proposait celui du butorphanol et du khat. Le représentant du Conseil international de Contrôle des Stupéfiants a proposé celui de l'oripavine.

4.1 Kétamine (DCI)

La kétamine, ou (\pm) -2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino) cyclohexanone, n'a pas été examinée antérieurement par l'OMS. La kétamine est indiquée pour l'anesthésie au cours d'un acte diagnostique ou chirurgical de courte durée n'exigeant pas un relâchement des muscles squelettiques. Son contrôle devra également tenir compte de



son usage vétérinaire. Le chlorhydrate de kétamine fait l'objet d'abus en tant qu'hallucinogène depuis près de 30 ans. Cette substance provoque des effets analogues à ceux de la phencyclidine, mais qui durent beaucoup moins longtemps. On a signalé dans un certain nombre de pays des cas d'abus limités de la part du personnel médical. Ces dernières années, l'abus de kétamine mélangée avec de la *N*, α -diméthyl-3,4-(méthylenedioxy) phénéthylamine (MDMA) ou présentée comme telle, a suscité des préoccupations graves en Europe. L'abus de kétamine est signalé dans un certain nombre de pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord et cette substance a déjà été placée sous contrôle national dans plusieurs pays.

Recommandation

Compte tenu des informations présentées ci-dessus, le Comité a recommandé de procéder à l'examen critique de la kétamine lors d'une réunion future.

4.2 Zaléplone (DCI)

La zaléplone, ou 3'-(3-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-yl)-*N*-éthylacétanilide, n'a pas été examinée par l'OMS antérieurement. Elle se fixe sélectivement à la sous-unité alpha du récepteur GABA_A omega-1 cérébral. Ses propriétés pharmacologiques sont analogues à celles du zolpidem et elle est indiquée pour la prise en charge de l'insomnie à court terme (2 à 4 semaines). Elle provoque un syndrome de serrage de type benzodiazépine à l'arrêt de l'utilisation au long courts et les études sur ses effets subjectifs montrent son analogie avec le triazolam. La zaléplone n'est sur le marché que depuis peu et le nombre de rapports faisant état de réactions indésirables liées à des abus reçus par le programme international de pharmacovigilance est pour le moment très faible.

Recommandation

Bien que le potentiel d'abus de cette substance soit considéré comme étant analogue à celui du zolpidem et du triazolam, son examen critique n'a pas été recommandé à ce stade du fait que les informations relatives à des abus effectifs dont dispose le Comité ne permettant pas de confirmer l'existence de problèmes sociaux et de santé publique importants dans plusieurs pays. Toutefois, le Comité a recommandé que l'OMS continue à surveiller la zaléplone.¹

¹ Un membre du Comité (Professeur M.S. Bourin) a exprimé sa préoccupation concernant le potentiel d'abus et de dépendance de la zaléplone et a estimé qu'un examen critique était justifié.



4.3 Zopiclone (DCI)

La zopiclone ou ester de l'acide 4-méthyl-1-pipérazinocarboxylique avec 6-(5-chloro-2-pyridyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazine-5-one, a fait l'objet d'un préexamen lors de la vingt-neuvième réunion du Comité en 1994 (10), qui avait recommandé sa surveillance continue, mais pas son examen critique.

Le profil pharmacologique de la zopiclone est analogue à celui du chlórdiazépoxide. On pense que l'activité pharmacologique de la zopiclone est liée à sa fixation sur le complexe des récepteurs des benzodiazépines. Les études sur les possibilités qu'elle a d'engendrer un abus, effectuées chez les animaux et chez l'homme, ont indiqué que la zopiclone a effectivement un potentiel d'abus et la capacité de provoquer un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Pour ce qui est du nombre de rapports faisant état de réactions indésirables à cette substance liées à des abus qu'a reçus le programme international de pharmacovigilance, la zopiclone devance le nitrazépam et le témazépam. En outre, le Comité a été informé de ce que le Gouvernement de la Suisse a soumis une notification officielle aux Nations Unies concernant l'inscription de la zopiclone à un tableau de la convention.

Recommandation

Conformément aux lignes directrices, le Comité a recommandé l'examen critique de la zopiclone.

4.4 Butorphanol (DCI)

Le butorphanol, ou (-)-17-(cyclobutylméthyl)morphinan-3,14-diol, a été étudié par un groupe d'examen de l'OMS en 1981 (11) et en 1983 (6), ainsi que lors de la vingt-cinquième réunion du Comité (7), qui n'avait pas recommandé de son contrôle international.

Le butorphanol est un opioïde de synthèse ayant des propriétés aussi bien agonistes qu'antagonistes au niveau des récepteurs μ -opioïdériques. Il exerce son effet analgésique en agissant comme agoniste des récepteurs κ -opioïdériques. Le butorphanol a un profil d'action analogue à celui de la pentazocine. Deux à trois milligrammes de butorphanol administré par voie parentérale provoquent une analgésie et une dépression respiratoire grossièrement équivalente à celle provoquée par 10mg de morphine. Un nombre important de rapports ont fait état d'abus, de syndromes de sevrage et de dépendances liés au butorphanol et cette substance figure au premier rang de la liste des substances pour lesquelles une



pharmacodépendance et des réactions indésirables ont été notifiées au Programme international de pharmacovigilance de l'OMS. La plupart de ces notifications provenaient du Canada, d'Italie, du Royaume-Uni et des Etats-Unis d'Amérique. Au Canada, on a rapporté un syndrome de sevrage associé à l'utilisation et à l'abus de butorphanol en pulvérisation nasale. Quatre pays au moins ont pris des mesures réglementaires pour contrôler cette substance, indiquant que son abus posait des problèmes importants dans plusieurs pays.

Recommandation

Compte tenu des données qui précèdent, le Comité a recommandé l'examen critique du butorphanol.

4.5 Oripavine

L'oripavine ou O^3 -déméthylthébaïne est un alcaloïde phénanthrénique renfermé dans certaines espèces *Papaver* (pavot). C'est un métabolite important de la thébaïne.

L'oripavine n'a pas été examinée antérieurement par l'OMS dans le cadre du contrôle international. Toutefois, lors d'une analyse du potentiel dépendogène de la thébaïne effectuée par l'OMS en 1980 (13), il avait été avancé que l'oripavine était un métabolite de la thébaïne chez les animaux peut-être impliqué dans le potentiel dépendogène.

Ces dernières années, de grandes quantités de concentré de paille de pavot (définie comme suit : « ensemble du plant de pavot après la moisson (sans les graines) ») contenant de l'oripavine comme métabolite principal ont été produites, commercialisées et utilisées pour la production d'alcaloïdes de l'opium. La conversion de l'oripavine en thébaïne par méthylation est un processus industriel simple. La thébaïne est inscrite au Tableau I de la Convention de 1961 car c'est un précurseur de la codéine et de la morphine. C'est pourquoi la convertibilité de l'oripavine fait qu'elle satisfait peut-être aux critères permettant de d'inscrire dans le même tableau que la thébaïne. Toutefois, le Commentaire sur la Convention de 1961 indique que le but du contrôle des médicaments convertibles en stupéfiants inscrits aux tableaux est d'éviter les abus de stupéfiants fabriqués par ce processus de conversion. Bien que les tests réalisés chez l'animal aient montré que la thébaïne a un potentiel d'abus, aucun abus effectif n'a été rapporté. Il n'est par conséquent pas certain qu'on puisse appliquer le critère de convertibilité pour inscrire à un tableau une substance lorsque le produit obtenu par sa conversion n'est utilisé que comme matériel de départ dans la fabrication



d'autres stupéfiants. Un problème supplémentaire vient de ce qu'il n'y a pas de principe qui fasse autorité sur la façon de faire la distinction entre les critères de la Convention de 1961 concernant la convertibilité et les critères introduits par la Convention de 1988 (13) concernant le contrôle des précurseurs. Comme les lignes directrices ne fournissent aucune indication sur la question, le Comité n'a pas été en mesure de recommander l'examen critique de l'oripavine à ce stade.

Recommandation

Le Comité a instamment prié l'OMS d'élaborer, en consultation avec les organes appropriés de l'Organisation des Nations Unies, des lignes directrices supplémentaires concernant l'inscription au tableau afin d'apporter des précisions sur les questions liées à la conversion des précurseurs en substances inscrites aux tableaux.

4.6 Khat

Le khat fait référence aux feuilles et aux jeunes pousses de *Catha edulis* Forsk. Il n'a pas été examiné antérieurement par l'OMS dans le cadre du contrôle international.

Dans de nombreux pays d'Afrique et de la péninsule arabique, le khat est traditionnellement consommé et on en mâche les jeunes feuilles et les tiges. Les principales substances psychoactives renfermées dans les feuilles de khat sont la cathinone et la cathine. On a montré que la cathinone avait un fort potentiel d'abus et elle est inscrite au Tableau I. Les rapports faisant état d'abus effectifs de cathine ont conduit à l'inscrire au Tableau III de la Convention de 1971. La migration des consommateurs de khat a entraîné l'extension de ce type de consommation dans des pays situés dans d'autres régions du monde. On consomme du khat lors de soirées entre amis où l'on discute en fumant des cigarettes et en buvant du thé et des boissons non alcoolisées. Les effets subjectifs du khat sont gratifiants ; cependant, cette consommation entraîne des effets toxiques importants : hypertension artérielle, tachycardie, insomnie, anorexie, constipation, sensation de malaise général, irritabilité, dépression réactionnelle, migraine et impuissance chez l'homme. On pense que le khat peut engendrer une dépendance. Des cas de psychose et de paranoïa toxique dus au khat ont été décrits par un certain nombre d'auteurs. D'autres signalent des effets aigus et chroniques, notamment un faible poids de naissance des enfants de mères consommatrices de khat, une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité chez l'homme, un risque accru d'infarctus du myocarde et de



problèmes hépatiques. Outre les problèmes de santé rapportés, la consommation régulière de khat est également associée à toutes sortes de problèmes sociaux et économiques qui touchent les consommateurs et leurs familles. Un certain nombre de pays d'Afrique, d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord ont déjà placé le khat sous contrôle national.

Recommandation

Le Comité a considéré qu'il y avait suffisamment d'informations sur le khat pour justifier son examen critique.

5. Terminologie employée dans la notification des réactions indésirables aux médicaments liées à des abus

La principale fonction du Programme international de Pharmacovigilance de l'OMS est de fournir des mises en garde précoces concernant des problèmes liés aux médicaments, notamment des cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage. Depuis la mise en route du Centre de Surveillance d'Uppsala, près de 3 millions de notifications de réactions indésirables ont été envoyées par des professionnels des soins de santé de 69 pays différents. Ces rapports sont à l'origine envoyés sous forme de textes, puis codés pour fournir des indications utiles sur le plan médical. Malheureusement, les termes employés par ceux qui les écrivent peuvent être imprécis ou figurer dans le corps d'un texte important. Pour permettre au programme de faire des mises en garde précoces, tous les termes pouvant servir d'indice de la dépendance sont codés sous « dépendance » de façon à ne pas manquer les premiers signaux.

Il faut être prudent lorsqu'on interprète les données du Centre d'Uppsala. A l'heure actuelle, les professionnels des soins de santé n'utilisent pas la terminologie liée à la toxicomanie et à la dépendance de manière uniforme. Par exemple, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) sont des substances psychoactives importantes pour lesquelles la terminologie pouvant indiquer une dépendance pose un problème important (voir annexe). L'utilisation de termes généraux comme « syndrome d'arrêt du médicament » au lieu de « sevrage » gêne également le codage et l'interprétation des données.

La Classification internationale des Maladies (CIM) (14) est l'outil le plus généralement employé en épidémiologie de la santé. S'il est



correct de dire que le *sevrage* et la *tolérance* ne sont ni nécessaires ni suffisants pour un diagnostic positif de *syndrome de dépendance*, souligner de façon excessive cet aspect peut conduire à l'idée fausse que le *sevrage* est sans lien avec la *dépendance*.

Les définitions doivent être uniformes au sein de l'OMS, mais il faut reconnaître que les termes peuvent être employés différemment à des fins différentes. Les termes utilisés dans la notification des réactions indésirables visent à décrire les effets du médicament et à les communiquer aux malades et aux professionnels des soins de santé. Il est particulièrement important d'éviter d'employer des termes qui pourraient prêter à confusion chez des non-professionnels et de veiller à ce que ces derniers puissent être traduits dans toutes les langues.

Il était convenu que le Secrétariat et le Centre de Surveillance d'Uppsala continueraient à travailler ensemble de manière à réunir les meilleures données disponibles pour les réunions du Comité. Celui-ci a discuté de la définition des termes et souligné la nécessité d'interpréter avec prudence les données du Centre de Surveillance d'Uppsala.

6. **Autres questions**

Le Comité a pris note du nombre surprenant de rapports relatifs au « syndrome de sevrage » associé à la paroxétine (voir liste des ISRS dans le tableau figurant dans l'annexe). Le représentant de Consumers International a signalé qu'un certain nombre de malades avaient présenté des difficultés à interrompre les ISRS en général. Il a été convenu que le sevrage constituait effectivement un problème chez certains malades, mais les opinions divergeaient quant au degré de dépendance en jeu, du fait qu'il est possible que la nécessité d'un traitement contre une maladie résistante ou récurrente puisse rendre ces médicaments indispensables pour soigner les malades. Le Comité s'est inquiété de la possibilité qu'il puisse y avoir des prescriptions inappropriées qui se solderaient par le fait que les problèmes de sevrage risqueraient de l'emporter sur les avantages d'un traitement par les ISRS. Le Comité a convenu que ces médicaments pouvaient poser des problèmes thérapeutiques, mais que rien ne permettait de penser que leur usage ait été détourné de pour des abus du fait qu'ils sont si largement disponibles. Le Comité a recommandé de les inscrire à l'ordre du jour de la prochaine réunion du Comité, non pas dans le cadre du contrôle, mais pour promouvoir des activités



éducatives et informatives sur le bon usage des médicaments psychoactifs.

Remerciements

Les membres du Comité souhaitent remercier les membres du personnel de l’OMS à Genève dont les noms suivent pour leur participation active à ses discussions : Dr J. Bertolote, Dr M. Monteiro et Dr V. Poznyak, Département de la Santé mentale et des toxicomanies.

Bibliographie

1. *Directives pour l'examen par l'OMS aux fins d'un contrôle international des substances psychoactives engendrant une dépendance* (extrait du document EB105/2000/REC/1, Annexe 9).
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*. New York, Nations Unies, 1972.
3. *Convention sur les substances psychotropes de 1971*. New York, Nations Unies, 1977.
4. *WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-second report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO Technical Report Series, No. 903).
5. *Review of psychoactive substances for international control, Geneva, 22–24 September 1980*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (document non publié WHO/MNH/80.28).
6. *Seventh review of psychoactive substances for international control, Geneva, 7–11 March 1983*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1983 (document non publié WHO/MNH/83.7).
7. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-cinquième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1989 (OMS, Série de Rapports techniques N° 775).
8. *Comité OMS d'expert de la pharmacodépendance. Vingt-septième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (OMS, Série de Rapports techniques N° 808).
9. *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Vingt-huitième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993 (OMS, Série de Rapports techniques N° 836).
10. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. Vingt-neuvième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 856).
11. *Fourth review of psychoactive substances for international control, Geneva, 14–18 September 1981*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1981 (document non publié WHO/MNH/83.7).



12. Groupe consultatif de l'OMS. The dependence potential of thebaine. Report of a WHO Advisory Group. *Bulletin on Narcotics*, 1980, 32:45–54.
13. *Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, 1988*. New York, Nations Unies, 1991.
14. *CIM-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992.



Annexe

Terminologie employée pour notifier les réactions indésirables aux médicaments liées à des abus

Le Comité d'experts de la Pharmacodépendance a joué un rôle actif dans l'élaboration d'une terminologie appropriée pour aider à comprendre les phénomènes de pharmacodépendance et d'abus. Lors de sa treizième réunion (1), ce Comité avait déjà proposé d'utiliser la *pharmacodépendance* pour remplacer les termes de *toxicomanie* et d'*accoutumance*. Cette proposition a été acceptée partout dans le monde au cours des années 70.

Toutefois, la CIM-10 (2) a employé certains termes techniques légèrement différents des termes conventionnels, par exemple *état de sevrage* au lieu de *syndrome de sevrage* ou *syndrome de manque*. Cela a conduit à s'interroger sur le fait de savoir si la CIM-10 était entièrement compatible avec la définition de la pharmacodépendance élaborée par le Comité d'experts au cours des années 60. Lors de sa vingt-huitième réunion (3), ce Comité a évoqué la question et conclu qu'il n'y avait pas d'incompatibilité entre la définition de la pharmacodépendance adoptée par le Comité et les lignes directrices relatives au diagnostic du *syndrome de dépendance* élaborées par l'OMS en conjonction avec la CIM-10. Ces éclaircissements ont apparemment réduit la confusion conceptuelle, du moins chez les chercheurs travaillant sur l'abus de drogues et chez les experts des traitements. Toutefois, dans le domaine de la surveillance postcommercialisation, à laquelle participe un éventail beaucoup plus large de professionnels de la santé, la confusion est encore très fréquente. Elle est particulièrement courante en ce qui concerne le sens de termes étroitement apparentés comme indiqué ci-après.

Toxicomanie et pharmacodépendance

Bien que le terme de toxicomanie ait été éliminé de la terminologie technique par l'OMS il y a bien des années, il est encore largement employé dans son sens général. Par exemple, le mot *addictif* est couramment utilisé pour signifier engendrant une *dépendance*. Lorsque la toxicomanie est utilisée comme terme technique, elle semble renvoyer à des cas graves de *dépendance*. Toutefois, comme il n'y a pas de définition de la *toxicomanie* acceptée au plan international, il est impossible de savoir avec certitude en quoi elle diffère de la dépendance.



Abus de drogue et pharmacodépendance

D'après la définition de l'*abus de drogues* mentionnée précédemment, il est manifeste que l'utilisation médicale acceptable du médicament, qu'elle entraîne ou non une pharmacodépendance, ne constitue pas un *abus de drogue*. Il existe des situations dans lesquelles le traitement par un médicament engendrant une dépendance doit être poursuivi, même après que le malade en est devenu dépendant. En pareil cas, la pharmacodépendance peut être notifiée comme une réaction indésirable au médicament, mais pas comme un abus. A cet égard, il est également utile de souligner que le seul fait qu'un médicament psychoactif soit *susceptible d'engendrer une dépendance* ne constitue pas à lui seul une raison suffisante pour proposer le contrôle international de cette substance. C'est de la *probabilité d'abus* du médicament qu'il faut tenir compte. Il est nécessaire de faire la distinction entre l'abus d'une substance psychoactive qui tend à entraîner une détérioration des fonctions physiques, psychologiques et sociales d'un individu, et son usage thérapeutique qui vise à améliorer l'une quelconque de ces dernières. On sait également que les médicaments engendrant une dépendance ne font pas tous l'objet d'abus (par ex. la caféine engendre une dépendance, mais entraîne rarement des abus).

Abus de drogue et administration de médicament à mauvais escient

L'abus de drogue est défini comme « l'usage excessif persistant ou sporadique d'un médicament nonconforme ou ne correspondant pas ou une pratique médicale acceptable ». Ainsi, l'usage intentionnel de doses excessives ou l'usage intentionnel de doses thérapeutiques à des fins autres que l'indication pour laquelle le médicament a été prescrit, constitue un abus de drogue. Le *mésusage* et l'*usage non médical* sont des synonymes d'abus de drogue. Toutefois, une prescription inappropriée (par ex. la prescription systématique d'antibiotiques) ou les erreurs de médication, si elles sont accidentelles ou non intentionnelles, ne doivent pas être classées dans la catégorie des abus de drogue. Il faut plutôt considérer cet usage inapproprié du médicament comme une *administration à mauvais escient*. L'administration à mauvais escient de médicaments peut provoquer de nombreuses réactions indésirables et constitue un problème de sécurité des médicaments qui exige une réponse appropriée, mais est rarement la conséquence d'un usage thérapeutique normal du médicament. Il est par conséquent difficile d'imaginer une situation dans laquelle l'administration à mauvais escient d'un médicament doit être notifiée et enregistrée dans la base de données sur les



réactions indésirables aux médicaments ; elle doit être traitée comme une question de sécurité différente.

Dépendance physique (physiologique) et pharmacodépendance

Le Comité d'experts de la Pharmacodépendance (3) a recommandé de ne pas utiliser le terme de *dépendance physique (physiologique)* pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il a constaté qu'en clinique il était difficile de faire la distinction entre la *dépendance physique (physiologique)* et la *dépendance psychique (psychologique)*. Une telle distinction ne correspondrait pas non plus au point de vue moderne qui veut que tous les effets des médicaments sont potentiellement compréhensibles sur le plan biologique. Le terme de dépendance physique (physiologique) a également été considéré comme prêtant à confusion parce que les cliniciens ont souvent interprété le syndrome de sevrage comme étant la preuve à la fois d'une dépendance physique et d'une pharmacodépendance. (Ce qui n'est pas le cas, comme expliqué plus en détail ci-après.) Quoi qu'il en soit, ce terme est toujours utilisé pour indiquer un état d'adaptation mis en évidence par la manifestation d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement ou par l'apparition d'un phénomène de *tolérance*, ou par les deux à la fois.

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage

L'explication la plus simple de la pharmacodépendance est la suivante : « un état dans lequel l'individu a besoin de doses répétées du médicament pour se sentir bien ou pour éviter de se sentir mal ». Cela correspond à la compréhension qu'en a le grand public et à la définition plus sophistiquée de la pharmacodépendance employée par le Comité d'experts de la Pharmacodépendance. La CIM-10 (2) met l'accent sur la perte de contrôle de l'individu sur son comportement syndrome de manque en tant qu'aspect central de la pharmacodépendance et énonce des lignes directrices diagnostiques relatives au syndrome de sevrage comprenant six points de contrôles. Deux d'entre eux concernent *l'état de sevrage* et *la tolérance* tandis que les quatre autres pourraient être considérés comme des manifestations différentes de l'état de *dépendance* en lui-même. Pour un diagnostic positif de *syndrome de dépendance*, au moins trois de ces six critères doivent être remplis.

Ainsi, même lorsqu'il y a à la fois un phénomène de tolérance et un sevrage, cela ne suffit pas pour satisfaire à la définition du syndrome de dépendance, sauf si l'un des quatre critères restants est satisfait. A l'inverse, même en l'absence de sevrage et de tolérance, un sujet peut



tout de même présenter un syndrome de dépendance si trois des quatre critères restants sont satisfaits.

Il est donc correct de dire que le sevrage et la tolérance ne sont ni nécessaires ni suffisants pour poser un diagnostic de syndrome de dépendance. Toutefois, si l'on insiste trop là-dessus, cela peut conduire à la fausse idée que le syndrome de sevrage n'est pas lié à la dépendance. Un état ou un syndrome de sevrage constitue l'un des six critères dont trois doivent être satisfaits pour pouvoir poser un diagnostic de syndrome de dépendance. En d'autres mots, lorsqu'il y a un syndrome de sevrage, un tiers des conditions nécessaires pour poser un diagnostic de syndrome de dépendance sont réunies. Par conséquent, la notion suivant laquelle le sevrage n'est pas lié à la dépendance ne correspond pas aux lignes directrices diagnostiques de la CIM-10.

Les ISRS constituent un exemple de la façon dont une confusion conceptuelle en matière de terminologie peut avoir des incidences sur la notification, l'interprétation et la communication des réactions indésirables aux médicaments liées à la dépendance. Pour éviter toute association avec la dépendance, un nombre croissant de chercheurs ont utilisé un terme différent, à savoir *syndrome d'arrêt*, à la place du syndrome de sevrage. Le nombre d'occurrences du terme syndrome d'arrêt dans la littérature médicale internationale a commencé à augmenter par rapport à celui de syndrome de sevrage à partir de 1997, après un symposium sur le syndrome d'arrêt des antidépresseurs tenu en 1996. De fait, le syndrome de dépendance a été rapporté au Centre de Surveillance d'Uppsala pour l'ensemble des ISRS par les mêmes systèmes de surveillance postcommercialisation, même si l'on observe nettement moins de rapports faisant état d'un syndrome de dépendance que de rapports faisant état d'un syndrome de sevrage. En outre, la proportion de rapports faisant état d'une pharmacodépendance par rapport au nombre de ceux indiquant un syndrome de sevrage montre des variations considérables d'un ISRS à l'autre, passant de 26 % pour la fluoxétine à seulement 1 % pour la venlafaxine (d'après la base de données mondiale sur les réactions indésirables aux médicaments du centre de surveillance d'Uppsala en juin 2002) (voir Tableau ci-après).





Nom du médicament	Nombre de rapports faisant état d'un syndrome de sevrage	Nombre de rapports faisant état d'une pharmacodépendance	Rapport (%)
Fluoxétine	419	109	26,0
Sertraline	631	69	10,9
Mirtazapine	17	1	5,9
Fluvoxamine	69	4	5,8
Néfazodone	83	4	4,8
Paroxétine	2380	91	3,8
Citalopram	107	3	2,8
Venlafaxine	1185	13	1,1

Trois ISRS figurent parmi les 30 médicaments en tête de la liste de ceux pour lesquels on a rapporté une pharmacodépendance dans la base de données du Centre de Surveillance d'Uppsala ; en juin 2002, un total de 269 notifications avaient été reçues (109 rapports pour la fluoxétine, 91 pour la paroxétine et 69 pour la sertraline).

Bibliographie

1. *Comité OMS d'experts des drogues engendrant la dépendance. Treizième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1964 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 273).
2. *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement de la CIM-10. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993.
3. *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Vingt-huitième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 836).