



Rapport sur les réunions de comités d'experts et de groupes d'étude

Rapport du Secrétariat

**Soumis au Conseil exécutif conformément
au Règlement applicable aux tableaux et comités d'experts¹**

EVALUATION DES RESIDUS DE CERTAINS MEDICAMENTS VETERINAIRES DANS LES ALIMENTS

Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires
Quarante-huitième rapport
Genève, 18-27 février 1997²

Principales recommandations

1. Le Comité a formulé des recommandations sur les résidus de plusieurs médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Le rapport contient également des généralités sur des questions portant, entre autres, sur les initiatives visant à favoriser la transparence du processus de fixation des limites maximales de résidus (LMR) par le Comité, sur les normes relatives à la production des données, et sur l'importance du point de vue de la santé publique des résidus de médicaments vétérinaires au point d'injection.
2. Le Comité a évalué deux anthelminthiques (moxidectine et tiabendazole), huit antimicrobiens (ceftiofur, danofloxacin, dihydrostreptomycine et streptomycine, enrofloxacin, fluméquine, gentamicine et spiramycine), un glucocorticoïde (dexaméthasone) et deux insecticides (cyfluthrine et fluazuron). Des doses journalières admissibles (DJA) ou des DJA temporaires ont été établies pour toutes ces substances

¹ 4.23 *Le Directeur général soumet au Conseil exécutif un rapport relatif aux réunions de comités d'experts tenues depuis la précédente session du Conseil. Il y énonce ses observations sur les incidences des rapports des comités d'experts et ses recommandations quant aux mesures à prendre en conséquence; les textes des recommandations des comités d'experts sont joints en annexe. Le Conseil exécutif examine le rapport du Directeur général et formule ses propres observations sur ce rapport.*

² OMS, Série de Rapports techniques, N° 879, 1998.

lors de cette réunion ou des précédentes. Des limites maximales de résidus ont été recommandées pour divers tissus (muscles, foie, reins et graisse), le lait et/ou les oeufs pour toutes les substances à l'exception de l'enrofloxacin et de la dexaméthasone.

3. L'OMS a également publié des résumés des données toxicologiques et autres ayant servi de base à l'évaluation de l'innocuité des médicaments vétérinaires.¹ La FAO a publié² des résumés des données sur les résidus ayant servi de base à l'établissement des LMR recommandées.

Importance pour les politiques de santé publique

4. Le Comité a noté la complexité du processus d'évaluation des risques, qui exige la collecte et l'analyse de toutes les données pertinentes; l'interprétation des études de cancérogénicité, de mutagénicité, de toxicité pour la reproduction, de tératogénicité, d'activité antimicrobienne et d'autres effets; l'extrapolation à l'homme des effets observés chez l'animal d'expérience; et l'évaluation des risques pour l'homme d'après les données toxicologiques, épidémiologiques et microbiologiques disponibles.

5. Bien qu'il s'agisse d'un problème universel, seuls quelques établissements scientifiques peuvent entreprendre de telles évaluations à l'heure actuelle. Il est par conséquent important de fournir à tous les Etats Membres des informations valables à la fois sur les aspects généraux de l'évaluation des risques et sur les médicaments vétérinaires spécifiquement traités dans ce rapport.

6. Les recommandations du Comité sont utilisées par la Commission du Codex Alimentarius pour fixer des normes internationales, y compris des normes pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires. Il n'est établi de telles normes que pour les substances qui ont été évaluées par le Comité et auxquelles une DJA a été attribuée. Cette procédure permet d'assurer que les denrées alimentaires entrant dans le commerce international satisfont à des normes d'innocuité rigoureuses.

Incidences sur les programmes de l'Organisation

7. Le Comité procède en permanence à l'évaluation des produits chimiques dans les denrées alimentaires. Quatre réunions du Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires sont prévues pour la présente période biennale, deux sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments et deux sur les additifs alimentaires et contaminants.

8. L'OMS coopère et contribue au Programme mixte FAO/OMS sur les Normes alimentaires, qui administre la Commission du Codex Alimentarius. Les évaluations du Comité sont nécessaires pour qu'il soit possible de proposer des normes, et sont indispensables au travail de la Commission du Codex Alimentarius.

9. Les bureaux régionaux et représentants de l'OMS dans les pays utilisent les évaluations du Comité pour conseiller les Etats Membres sur les programmes de réglementation portant sur l'innocuité des denrées alimentaires.

¹ *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997.

² *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO Food and Nutrition Paper 41/10, 1998.

COMITE OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODEPENDANCE

**Trente et unième rapport
Genève, 23-26 juin 1998**

Principales recommandations

10. Voir le texte des recommandations dans l'annexe.

Importance pour les politiques de santé publique

11. Conformément à la procédure établie, la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies doit, en mars 1999, examiner les quatre recommandations en matière d'inscription aux tableaux formulées par le présent Comité OMS d'experts et y donner suite. Ces recommandations sont d'une importance considérable pour les politiques de santé publique, si elles sont adoptées, car la liste des stupéfiants et substances psychotropes placés sous contrôle international devra être mise à jour en conséquence. Est également d'une importance particulière la recommandation visant à lever les ambiguïtés concernant la désignation et la nature des substances placées sous contrôle, notamment en ce qui concerne leurs stéréo-isomères, en mettant au point des directives appropriées en collaboration avec l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants.

12. La recommandation visant à réexaminer et modifier les directives formulées en 1990 est d'une grande importance pour les politiques de santé publique, car elle permettrait au système international de contrôle des drogues de répondre rapidement aux problèmes posés par l'abus de nouvelles drogues. Sa mise en oeuvre exige une décision du Conseil exécutif, comme il est expliqué au paragraphe 13 ci-dessous.

Incidences sur les programmes de l'Organisation

13. L'actuelle procédure d'examen en deux étapes adoptée par le Conseil exécutif en 1990¹ a été critiquée par les Nations Unies, car elle prend un temps considérable. La procédure d'examen a été révisée une fois en 1994, selon la décision EB93(16) du Conseil exécutif, afin de permettre au Comité d'omettre la première étape de l'examen chaque fois qu'il y avait notification par une Partie à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 ou à la Convention sur les substances psychotropes de 1971, ou sur demande explicite de la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies. La procédure d'examen en deux étapes s'appliquait dans tous les autres cas. Une nouvelle simplification de cette procédure, recommandée par le Comité (voir annexe, paragraphe 4.1)), exige une modification de la décision EB93(16). Le document EB103/35 contient un projet de décision soumis au Conseil pour examen.

¹ Directives révisées pour l'examen par l'OMS, aux fins d'un contrôle international, des substances psychoactives engendrant une dépendance. Document EB85/1990/REC/1, annexe 7.

ANNEXE

COMITE OMS D'EXPERTS DE LA PHARMACODEPENDANCE :
TRENTE ET UNIEME RAPPORT¹

23-26 juin 1998

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1. **Recommandations concernant l'inscription des substances aux tableaux²**

1) **Dihydroétorphine.**³ La dihydroétorphine est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes μ . D'après ses propriétés pharmacologiques et son potentiel dépendogène démontrés lors d'études chez l'animal, ainsi que d'après les types d'abus observés en Chine, il est estimé que la dihydroétorphine est susceptible de conduire à des abus similaires et de produire des effets nocifs similaires à ceux des médicaments inscrits au Tableau I de la Convention de 1961. Il est par conséquent recommandé d'inscrire la dihydroétorphine au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

2) **Ephédrine.** Sur la base des données disponibles concernant le profil pharmacologique, le potentiel dépendogène et la probabilité d'abus de l'éphédrine, les problèmes de santé publique et les problèmes sociaux associés à l'abus de cette substance sont jugés significatifs. Les problèmes actuels paraissent particulièrement graves dans certains pays d'Afrique. Le Comité recommande par conséquent d'inscrire la *l*-éphédrine et le racémique au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. L'isomère *d* est significativement moins actif que l'isomère *l*. En formulant cette recommandation, le Comité a noté que, selon la Convention de 1971, les associations contenant de l'éphédrine seraient justiciables d'une exemption.

Le Comité a également noté l'existence d'un chevauchement de la juridiction entre la Convention de 1971 et la Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, ce qui rend difficile l'application d'une réglementation internationale totalement efficace. Les interrelations et l'interprétation de ces conventions doivent être éclaircies par des organes internationaux compétents, dont l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants et l'OMS. De plus, le Comité recommande que l'OMS et l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants définissent des moyens d'alerter les Etats Membres exportant des formes pharmaceutiques d'éphédrine sur le potentiel d'abus et d'utilisation comme précurseurs de stimulants illicites lié à ces préparations.

3) **Rémifentanil (DCI).** Sur la base des propriétés pharmacologiques et du potentiel dépendogène du rémifentanil, il est estimé que cette substance est susceptible de conduire à des abus similaires et de produire des effets nocifs similaires à ceux des médicaments inscrits au Tableau I de la Convention

¹ Le rapport complet du Comité d'experts est en préparation pour publication dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.

² Les recommandations en matière d'inscription des substances aux tableaux ont été communiquées à l'Organisation des Nations Unies.

³ Dans les noms de substances composés, contenant à la fois des préfixes chimiques et une DCI, cette dernière est écrite en italique.

de 1961. Le Comité recommande par conséquent d'inscrire le rémifentanil au Tableau I de la Convention de 1961.

4) **Proposition du Gouvernement espagnol.** En 1997, le Gouvernement espagnol a soumis une proposition au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies visant à modifier la Convention de 1971 en ajoutant aux Tableaux I et II les isomères, les esters et les éthers des substances psychotropes déjà inscrites à ces tableaux, ainsi que tout composé chimique modifié produisant des effets similaires à ceux produits par les substances originales (désigné ici par "analogue"). Cette proposition a été transmise au Comité d'experts en vue de ses recommandations. Le Comité n'a pas recommandé de modifier les Tableaux I et II de la Convention de 1971 en vue d'étendre le contrôle international de façon collective aux esters, éthers et analogues des substances sous contrôle. Il a toutefois noté que le contrôle pouvait être appliqué au niveau national aux activités criminelles portant sur les analogues de substances placées sous contrôle sans étendre de contrôles administratifs et réglementaires superflus aux mêmes substances lorsqu'elles sont utilisées à des fins légitimes de production industrielle et de recherche. Dans un pays, une telle démarche a été effectuée avec succès en n'appliquant les contrôles qu'à certains actes criminels portant sur des analogues. Les gouvernements qui connaissent l'existence de problèmes posés par des analogues dans leur pays doivent examiner s'il est souhaitable d'adopter des mesures similaires de contrôle sélectif, option non prévue par la Convention de 1971 une fois les analogues placés sous contrôle.

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

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

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

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

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

2. Préexamen de substances psychoactives

1) **Benzodiazépines.** Seul le diazépam satisfait aux critères de recommandation d'un examen critique, à savoir que l'OMS dispose des informations susceptibles de justifier le transfert de la substance au Tableau III de la Convention de 1971. Au cours du processus d'examen, le Comité a demandé que les Etats Membres soient spécifiquement invités à préparer un commentaire sur l'impact du classement des benzodiazépines sur leur utilisation et leur abus. Certaines benzodiazépines, comme l'alprazolam et le

triazolam, peuvent être davantage susceptibles de produire des effets indésirables que les autres. Cependant, les informations actuellement disponibles ne suffisent pas à recommander leur examen critique.

2) **Tabac.** Le tabagisme induit une dépendance, provoque de graves problèmes de santé publique et n'a aucune utilité thérapeutique. Cependant, si l'on en juge d'après les mesures de contrôle prévues, les critères d'inscription aux tableaux et les substances déjà placées sous contrôle, les mesures internationales existantes de contrôle des drogues applicables aux stupéfiants et aux substances psychotropes semblent inadaptées au contrôle du tabac, une substance naturelle dépendogène largement utilisée à des fins non médicales au moment de l'adoption des conventions pertinentes. Même si les nouvelles informations indiquent que les risques pour la santé sont plus grands que ceux que l'on connaissait déjà, le tabac ne satisfait pas aux critères d'inscription aux tableaux dans le cadre des traités internationaux actuels sur le contrôle des drogues. De plus, une fois placée sous contrôle, l'interdiction totale serait la seule mesure de contrôle applicable au tabac, car l'approvisionnement réglementé des substances placées sous contrôle n'est pas autorisé pour des fins non médicales et non scientifiques. La convention-cadre internationale pour la lutte antitabac devrait permettre d'atteindre le résultat escompté par le Comité en 1996 lorsqu'il a demandé le préexamen du tabac. Par conséquent, l'examen critique du tabac n'est pas recommandé.

3) **Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB).** Bien que les résultats d'études précliniques sur le GHB ne prévoient pas tous un fort potentiel d'abus, l'abus de cette substance a augmenté aux Etats-Unis d'Amérique et a également été rapporté dans plusieurs pays d'Europe. Un dérivé chimique, la gamma-butyrolactone (GBL), fait également l'objet d'abus. Le GHB et la GBL possèdent un potentiel manifeste d'abus, qui peut justifier leur inscription à un tableau si des données supplémentaires à ce sujet peuvent être rassemblées par d'autres pays. Le Comité a par conséquent recommandé que le GHB et la GBL fassent l'objet d'un examen critique.

4) **4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B).** La 2C-B est une substance hallucinogène d'action centrale. Elle est similaire par sa structure et ses propriétés pharmacologiques aux autres phénéthylamines hallucinogènes et se rencontre dans plusieurs pays. La facilité de sa synthèse clandestine et sa popularité en tant que substance supposée améliorer les performances sexuelles encouragent vraisemblablement la production et l'abus de cette substance. L'examen critique de la 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine (2C-B) est donc recommandé.

5) **N-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-2-butanamine (MBDB).** Bien que l'on ne dispose pas actuellement de données indiquant un abus significatif de la MBDB, cette substance est similaire par sa structure et ses propriétés pharmacologiques à la MDMA et la N-éthyl-MDA. Des incidents impliquant la MBDB ont été rapportés dans plus de dix pays en Asie, aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe. Il est donc vraisemblable que la MBDB fasse l'objet d'un abus susceptible de produire des effets sur la santé publique analogues à ceux observés avec la MDMA. Par conséquent, l'examen critique de la MBDB est recommandé.

6) **Zolpidem (DCI).** Bien que les données d'études chez les rongeurs laissent à penser que le zolpidem posséderait un potentiel d'abus plus faible que les benzodiazépines, des études chez le babouin et chez l'homme ne démontrent pas l'existence d'une différence au niveau du potentiel d'abus entre le zolpidem et les hypnotiques de la classe des benzodiazépines. En général, lorsque les résultats d'études animales et d'études chez l'homme sont contradictoires, on accorde davantage de poids aux données obtenues chez l'homme. On ne dispose pas de rapports faisant état d'activités illicites impliquant le zolpidem. Les rapports spontanés obtenus dans le cadre du système de pharmacovigilance indiquent que quelques pays d'Europe connaissent des cas d'effets indésirables du zolpidem lors de son utilisation médicale. Si les cas de syndrome de sevrage rapportés jusqu'à présent avec le zolpidem ne semblent pas

suffisamment graves pour justifier la mise sous contrôle international de cette substance, de tels rapports étaient pratiquement inexistantes au moment de la dernière réunion du Comité en 1996 et ont augmenté avec l'utilisation croissante du zolpidem en médecine. La signification de cette augmentation est inconnue. Il est probable que des données à ce sujet seront disponibles au moment de la réunion du Comité d'experts de 1999. L'examen critique du zolpidem est par conséquent recommandé.

3. Substances devant faire l'objet d'un préexamen

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

4. Autres questions

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

2) **Nomenclature des substances.** Le Comité a parfois identifié des incohérences dans la nomenclature des substances, qui apparaissent dans les Tableaux de la Convention de 1971. La question d'une éventuelle confusion entre acronymes utilisés pour désigner les substances dans le Tableau I de la Convention de 1971 a été soulevée au cours de la discussion sur la nomenclature des substances placées sous contrôle. Il a été noté que cette question avait déjà été soulevée en 1987 par la Conférence internationale sur l'abus et le trafic illicite de drogues.¹ Le manque de clarté sur ces deux questions a conduit à des interprétations divergentes des tableaux et à des degrés divers de précision dans la désignation des substances psychotropes à inscrire aux différents tableaux. Pour remédier à cette situation, le Comité recommande que les organes internationaux appropriés procèdent à un examen de la nomenclature de toutes les substances figurant dans la Convention de 1971. Un tel examen devra tenir compte des incohérences analogues qui se trouvent dans les Conventions de 1961 et de 1988.

= = =

¹ Déclaration de la Conférence internationale sur l'abus et le trafic illicite de drogues. New York, Nations Unies, 1988.