

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance

Quarante et unième rapport



Institution spécialisée des Nations Unies fondée en 1948, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est chargée de diriger et de coordonner les activités internationales relatives aux questions sanitaires et à la santé publique. Conformément à sa constitution, l'OMS diffuse des informations et des conseils objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, obligation dont elle s'acquitte notamment grâce à son programme de grande ampleur consacré aux publications.

Par le biais de ses publications, l'Organisation cherche à soutenir les stratégies nationales de santé et à répondre aux préoccupations les plus pressantes des populations du monde entier en matière de santé publique. Pour répondre aux besoins des États Membres à tous les niveaux de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et des supports de formation à l'intention de catégories spécifiques d'agents de santé ; des lignes directrices et des normes applicables à l'échelle internationale ; des examens et des analyses de politiques, de programmes et de travaux de recherche en matière de santé ; et des rapports de consensus sur l'état actuel des connaissances dans lesquels figurent des conseils techniques et des recommandations destinés aux décideurs. Étroitement liées aux activités prioritaires de l'Organisation, ces publications portent aussi bien sur la lutte contre les maladies et la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires, que sur la promotion de la santé des personnes et des communautés. L'objectif d'une meilleure santé pour tous ne peut être atteint sans la diffusion et l'échange, à l'échelle mondiale, d'informations qui s'appuient sur les connaissances et l'expérience de tous les États Membres de l'OMS et sur la collaboration des chefs de file mondiaux des domaines de la santé publique et des sciences biomédicales. Afin que les informations et les recommandations dignes de foi sur des questions sanitaires soient disponibles aussi largement que possible, l'OMS a mis en place, pour ses publications, un vaste réseau international de diffusion et encourage leur traduction et leur adaptation. Les ouvrages de l'OMS contribuent à promouvoir et à protéger la santé et à prévenir et combattre la maladie, favorisant ainsi la concrétisation de l'objectif principal de l'Organisation qui est d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

La série de rapports techniques de l'OMS présente les conclusions de divers groupes internationaux d'experts qui fournissent à l'OMS les conseils scientifiques et techniques les plus récents sur un large éventail de sujets relevant de la médecine et de la santé publique. Les membres de ces groupes d'experts ne sont pas rémunérés et officient à titre personnel et non en tant que représentants de gouvernements ou d'autres organismes ; leurs points de vue ne reflètent pas nécessairement les décisions ou les déclarations de l'OMS. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles à l'achat auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int ; <http://www.who.int/bookorders>).

Série de rapports techniques de l'OMS
1018

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance

Quarante et unième rapport

Le présent rapport expose le point de vue collectif d'un groupe international d'experts et ne reflète pas nécessairement les décisions ou les déclarations de l'Organisation mondiale de la Santé.



**Organisation
mondiale de la Santé**

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : quarante et unième rapport [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-first report]

(Série de rapports techniques de l'OMS, No. 1018)
ISBN 978-92-4-001966-9 (version électronique)
ISBN 978-92-4-001967-6 (version imprimée)
ISSN 0373-3998

© Organisation mondiale de la Santé 2021

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'oeuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'oeuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'oeuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette oeuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle oeuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette oeuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Citation suggérée. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : quarante et unième rapport [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-first report]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021 (Série de rapports techniques de l'OMS, No. 1018). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente oeuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente oeuvre.

Clause générale de non responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS 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 traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

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

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

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

Mise-en-page : L'IV Com Saràl



Table des matières

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance	IV
Abréviations	VI
Introduction	1
Séance publique	1
Session à huis clos	3
Déclarations d'intérêts	4
1. Informations actualisées sur les priorités d'organismes internationaux	5
1.1 Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC)	5
1.2 Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS)	7
1.3 OMS	7
2. Examen des substances	10
3. Analogues du fentanyl	11
3.1 Parafluorobutyrylfentanyl	11
3.2 Para-méthoxybutyrylfentanyl	12
3.3 Ortho-fluorofentanyl	14
3.4 Méthoxyacétyl fentanyl	16
3.5 Cyclopropylfentanyl	17
4. Cannabinoïdes de synthèse	19
4.1 ADB-FUBINACA	19
4.2 FUB-AMB	20
4.3 ADB-CHMINACA	22
4.4 CUMYL-4CN-BINACA	24
5. Cathinone	26
5.1 N-éthylnorpentylone	26
6. Médicaments	28
6.1 Prégabaline	28
6.2 Tramadol	30
7. Cannabis et substances apparentées	34
7.1 Cannabis et résine de cannabis	37
7.2 Delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ; dronabinol	42
7.3 Tétrahydrocannabinol (isomères du THC)	47
7.4 Extraits et teintures de cannabis	50
7.5 Préparations contenant du cannabidiol	54
Remerciements	57
Références bibliographiques	58

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance

Genève (Suisse), 12 – 6 novembre 2018

Membres

Professeur Patrick M. Beardsley, professeur de pharmacologie et de toxicologie, Institute for Drug and Alcohol Studies et Centre for Biomarker Research and Personalized Medicine, Virginia Commonwealth University, États-Unis d'Amérique

Professeure Bruna Brands, professeure de pharmacologie et de toxicologie, Faculté de médecine, Université de Toronto, Canada

D^{re} Ifeoma Toyin Ekwere, Maître de conférences, Département d'anesthésiologie, Université du Bénin, Nigéria

Professeur Simon Elliott, toxicologue judiciaire consultant, Elliott Forensic Consulting, Angleterre

Professeure Katia Gysling, Professeure à la Faculté des sciences biologiques, Centre d'études sur la dépendance, Pontificia Universidad Católica de Chile, République du Chili

Professeure Raka Jain, professeure de chimie, National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, Inde

D^{re} Pamela Kaduri, professeure assistante, Département de psychiatrie, Université de Toronto et professeure adjointe, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, République-Unie de Tanzanie (*Rapporteuse*)

D^r Junichi Kitanaka, professeur associé, Département de pharmacologie, Hyogo College of Medicine, Japon

D^{re} Afarin Rahimi-Movaghar, professeure de psychiatrie, directrice du Centre national iranien d'études sur la toxicomanie, Université des sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran (*coprésidente*)

Professeure Sutisa Nudmamud-Thanoi, professeur associée, Centre d'excellence en biotechnologie médicale, Université de Naresuan, Thaïlande

Professeur Jason White, professeur adjoint, School of Pharmacy and Medical Sciences, Division of Health Sciences, University of South Australia, Australie (*président*).

Conseillers temporaires

Dr Simon Brandt, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool John Moores University, Angleterre

D^{re} Agnes Vitry, School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Australie

Professeure Mayyada al Wazaify, École de pharmacie, Université de Jordanie, Jordanie

Professeure Kim Wolff, Département des sciences analytiques, médico-légales et de toxicomanie, King's College, Londres, Angleterre

Représentants d'autres organismes

Professeur Jallal Toufiq, membre, Organe international de contrôle des stupéfiants, Vienne, Autriche

Mme Beate Hammond, spécialiste du contrôle des drogues et de la prévention du crime, Organe international de contrôle des stupéfiants, Vienne, Autriche

M. Justice Tettey, chef, Laboratoire et Section scientifique, Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, Vienne, Autriche

Secrétariat du Comité d'experts de la pharmacodépendance (Siège de l'OMS, Genève, Suisse)

Mme Alma Alic, responsable des questions d'éthique, Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique

D^r Gilles Forte, secrétaire du Comité d'experts de la pharmacodépendance ; coordonnateur du Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques

Mme Dilkushi Poovendran, administratrice technique, secrétariat du Groupe d'experts de la pharmacodépendance ; Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques

D^r Vladimir Poznyak, coordonnateur, Département Santé mentale et abus de substances psychoactives

M. Jakob Quirin, conseiller juridique associé, Bureau du conseiller juridique

D^{re} Mariângela Simão, Sous-Directrice générale, Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques

Mme Wil de Zwart, administratrice technique, secrétariat du Groupe d'experts de la pharmacodépendance ; Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques

Abréviations

CND	Commission des stupéfiants des Nations Unies
DALY	Années de vie ajustées sur l'incapacité
DCI	Dénomination commune internationale
ECDD	Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance
EMP	Médicaments essentiels et produits de santé
NPS	Nouvelles substances psychoactives
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONU DC	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
THC	Tétrahydrocannabinol
US	États-Unis d'Amérique

Introduction

Le Comité d'experts de la pharmacodépendance, qui relève de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), a tenu sa quarante et unième session du 12 au 16 novembre 2018 au Siège de l'OMS, à Genève (Suisse).

Séance publique

Avant l'ouverture de la session, une séance publique a été organisée afin de permettre au Comité de prendre note des présentations et de poser aux représentants des parties intéressées des questions sur les données fournies à propos des substances faisant l'objet d'un examen.

Des présentations et des observations écrites émanant de particuliers et de représentants d'institutions publiques, d'institutions privées et d'organisations de la société civile ont été présentées au Comité d'experts. La séance publique a été ouverte par la D^{re} Mariângela Simão, Sous-Directrice générale, et présidée par le D^r Gilles Forte, coordonnateur, tous deux du Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques de l'OMS.

La D^{re} Simão a noté que la séance publique était l'occasion pour les participants de partager avec les membres du Comité d'experts leurs points de vue et leurs expériences concernant les avantages et les risques associés aux substances faisant l'objet d'un examen. Elle a indiqué que la session de mars de la Commission des stupéfiants (CND) avait été une étape importante qui avait permis d'évaluer la mise en œuvre de la Déclaration politique et du Plan d'action de 2009, ainsi que des engagements pris lors de la session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le problème mondial de la drogue (2016).

Elle a constaté qu'il convenait de relever deux défis majeurs pour s'attaquer au problème mondial de la drogue : premièrement, la prévention et la gestion des dangers liés à la consommation de drogues. Un demi-million de personnes meurent chaque année des suites de la consommation de drogues. La plupart de ces décès sont dus à des maladies transmissibles ou à des overdoses, et sont donc évitables. Le second défi consiste à assurer l'accès aux médicaments placés sous contrôle à ceux qui en ont besoin. Faute d'accès aux médicaments qui leur sont nécessaires, de nombreuses personnes dans certains des pays les plus pauvres du monde endurent des douleurs pour lesquelles des traitements existent. Ces deux défis devraient être abordés en plaçant la santé publique et les droits humains au cœur des échanges internationaux sur les politiques en matière de drogues. En mai 2018, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la nouvelle stratégie de l'OMS, à savoir le treizième programme général de travail, cadre approprié pour résoudre le problème mondial de la drogue du point de vue du secteur de la santé.

La D^{re} Simão a ensuite décrit les principaux domaines de travail de l'OMS liés au problème mondial de la drogue. Grâce aux travaux du Comité d'experts, l'OMS continue de surveiller les substances psychoactives, qui sont répandues et nocives. En novembre 2017, le Comité a recommandé qu'un certain nombre d'opioïdes soient placés sous contrôle international. Ces opioïdes n'ont aucune valeur médicale, mais ont

de graves conséquences négatives sur la santé publique. Il s'agissait notamment d'une recommandation visant à placer le carfentanyl, tranquillisant pour animaux de grande taille qui a été utilisé dans la production de drogues du trottoir, au niveau le plus élevé de contrôle international. La Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) a approuvé ces recommandations à l'unanimité et ces substances dangereuses sont désormais placées sous contrôle international.

En juin 2018, le Comité d'experts a procédé à un examen critique du cannabidiol. Il a recommandé que les préparations considérées comme du cannabidiol pur ne soient pas placées sous contrôle international, car il a été estimé qu'elles n'étaient pas dotées de propriétés psychoactives ou qu'elles ne présentaient pas un risque d'abus ou de dépendance.

La D^{re} Simão a fait état des substances soumises à l'examen du Comité d'experts à sa quarante et unième session, notamment le tramadol et la prégabaline. Elle a indiqué qu'à l'occasion de cette session, l'OMS, pour la première fois, procéderait simultanément à un examen critique formel du cannabis et de ses composantes.

L'objectif du Comité est d'étudier les données actuelles relatives aux effets négatifs du cannabis et de ses composantes, ainsi qu'à leur utilisation à des fins médicales. Le Comité doit veiller à ce que les mesures de contrôle internationales recommandées soient conçues de façon à protéger la santé et qu'elles n'entravent pas l'accès aux médicaments à base de cannabis. La D^{re} Simão a souligné que le Comité n'était pas habilité à formuler des recommandations sur des questions autres que le niveau de contrôle du cannabis, telles que la légalisation du cannabis.

La D^{re} Simão a décrit les travaux de l'OMS visant à améliorer l'accès aux opioïdes pour le traitement de la douleur, en particulier dans les pays à faible revenu qui n'ont pas un accès adéquat aux analgésiques opioïdes pour soulager la douleur et dispenser des soins palliatifs. Seule une infime partie de l'approvisionnement mondial en morphine est distribué aux pays à revenu faible ou intermédiaire, ce qui signifie que, dans certains des pays les plus pauvres du monde, des millions de patients et leurs familles n'ont d'autre choix que d'endurer des douleurs pour lesquelles des traitements existent. Dans le cadre de son engagement à réaliser la couverture sanitaire universelle, l'OMS veille à ce que les analgésiques opioïdes et autres médicaments placés sous contrôle soient à la disposition de toutes les personnes qui en ont besoin pour apaiser leurs douleurs et leurs souffrances.

La D^{re} Simão a félicité les États Membres, les groupes de la société civile, le secteur privé et d'autres acteurs non étatiques pour leur contribution dynamique aux processus décisionnels reposant sur des bases factuelles mis en œuvre par le Comité d'experts. Elle a également apprécié à sa juste valeur l'étroite collaboration et les échanges établis avec l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) et l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS).

Le D^r Gilles Forte, coordonnateur du Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques, a expliqué le rôle et le mandat du Groupe d'experts en vertu des conventions internationales relatives au contrôle des drogues.

Les participants suivants ont ensuite soumis au Comité des présentations relatives à l'ordre du jour de la quarante et unième session :

- Richard Dart, Rocky Mountain Poison & Drug Center, États-Unis d'Amérique ;
- Bien Matawaran, Université de Santo Tomas, Philippines ;
- Arlene Chua, Médecins Sans Frontières, Suisse ;
- Ebtesam Ahmed, International Association for Hospice and Palliative Care, États-Unis d'Amérique ;
- Mahmoud Elhabiby, Ministère de la santé, Égypte
- Silvia Allende Perez, Institut national de cancérologie, Mexique
- Ernest Yorke, Hôpital universitaire Korle-Bu, Ghana ;
- Ramani Vijayan Sannasi, Université de Malaisie, Malaisie ;
- Kelly Dunn, Faculté de médecine Johns Hopkins, États-Unis d'Amérique ;
- Axel Klein, ACK Consultants, Angleterre ;
- Christopher Hallam, Consortium international sur les politiques des drogues, Angleterre ;
- Francis D'Ambrosio, D'Ambrosio Medical Group, États-Unis d'Amérique ;
- Zaffalon Luciana, Plate-forme brésilienne des politiques relatives aux drogues, Brésil ;
- Kenzi Riboulet Zemouli, FAAAT, Espagne ;
- Koichi Maeda, Japan Medical Marijuana Association, Japon.

Session à huis clos

Allocution de bienvenue

La session a repris à huis clos. La D^{re} Mariângela Simão a souhaité la bienvenue à tous les participants au nom du Directeur général de l'OMS. Elle a ensuite remercié les membres du Comité pour le temps et les efforts qu'ils ont consacrés à l'examen des substances à l'ordre du jour de la session. Elle a rappelé qu'en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (1) et de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 (2), l'OMS était tenue d'entreprendre l'évaluation des substances psychoactives susceptibles de donner lieu à des abus et d'entraîner une dépendance et qui sont nocives pour la santé. Elle a expliqué que, lorsque de besoin, l'importance de l'utilisation thérapeutique de ces substances était également évaluée. Elle a souligné que l'évaluation des substances psychoactives fondée sur des bases factuelles, conformément aux conventions internationales relatives au contrôle des drogues, était au cœur des travaux du Comité d'experts. Enfin, elle a rappelé aux participants qu'ils siégeaient à titre personnel et non en tant que représentants de leur gouvernement.

Avis de confidentialité

M. Jakob Quirin, du Bureau du conseiller juridique de l'OMS, a ensuite rappelé aux participants que le Comité d'experts avait été convoqué conformément au Règlement applicable aux tableaux et comités d'experts (3) et aux Directives pour l'examen par l'OMS des substances psychoactives aux fins d'un contrôle international (*Guidance on*

the WHO review of psychoactive substances for international control) (4). En vertu de ces directives, le Comité d'experts a pour fonctions d'examiner les informations qui lui sont soumises sur les substances en cours d'examen aux fins d'un contrôle international ou d'une exemption, et de conseiller le Directeur général sur ces questions. M. Quirin a rappelé également aux participants la nature confidentielle des délibérations du Comité d'experts.

Déclarations d'intérêts

Les intérêts antagonistes susceptibles d'exister dans le domaine des soins de santé peuvent entraîner des conflits d'intérêts, une production ou une évaluation biaisée des données probantes, ainsi que l'élaboration de politiques de soins de santé reposant sur des informations erronées. L'OMS a établi des politiques rigoureuses pour éviter les conflits d'intérêts, en particulier lors de l'élaboration de documents d'orientation officiels qui ont des répercussions sur les soins de santé. Comme la déclaration de conflit d'intérêts ne suffit pas à neutraliser les effets potentiellement préjudiciables, l'Organisation dispose de mécanismes précis permettant de déterminer les conflits d'intérêts pertinents et les méthodes pour gérer ces conflits (exclusion des membres, participation interdite à la session, participation restreinte, etc.), assurant ainsi la validité et la transparence du processus décisionnel et la crédibilité des décisions du Comité d'experts.

Avant l'ouverture de la session et conformément à la politique de l'OMS, tous les membres du Comité d'experts et tous les conseillers temporaires participant à la réunion ont soumis des divulgations écrites relatives à tout conflit d'intérêts susceptible d'affecter, ou que l'on peut raisonnablement considérer comme susceptible d'affecter leur objectivité et leur indépendance par rapport à l'objet de la réunion. Le secrétariat du Comité d'experts a reçu plusieurs divulgations et a sollicité l'avis du Bureau de la conformité, de la gestion des risques et de l'éthique à cet effet.

Le secrétariat de la quarante et unième session du Comité d'experts a estimé que les intérêts divulgués n'entraient en conflit avec aucune des questions qui devaient être discutées lors de la réunion ou avec les recommandations qui seront émises par le Comité. Il a été estimé qu'aucun autre intérêt déclaré par les membres du Comité d'experts ou les conseillers temporaires n'était incompatible avec les travaux du Comité.

Élection du président, du coprésident et du rapporteur

Les membres du Comité d'experts ont élu un président, un coprésident et un rapporteur. Le président a souhaité la bienvenue à tous les participants et l'ordre du jour, tel que proposé par le Secrétariat, a été approuvé.

1. Informations actualisées sur les priorités d'organismes internationaux

1.1 Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC)

M. Justice Tettey a fait une déclaration au nom de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC). Le classement des substances en vertu des trois conventions internationales relatives au contrôle des drogues continue d'être la pierre angulaire du système réglementé qui consiste à garantir l'accès aux substances à des fins médicales et scientifiques, tout en prévenant les risques d'abus.

Le rôle de l'ONUDC dans le classement des substances a été de faciliter la compréhension, par les États Membres, des procédures et des fondements scientifiques et techniques qui sous-tendent les recommandations des organes conventionnels. Ce rôle est essentiel pour assurer une mise en œuvre efficace des décisions relatives au classement des substances. L'ONUDC continue de juger opportun de participer aux évaluations des risques effectuées par l'OMS au titre des conventions de 1961 et 1971 et par l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) au titre de la Convention de 1988, et ce, avec le soutien de leurs groupes scientifiques consultatifs ou de leurs groupes d'experts respectifs, le cas échéant et dans la mesure du possible.

Depuis 2015, la Commission des stupéfiants a décidé d'inscrire 39 substances aux tableaux des conventions de 1961 et de 1971 et deux précurseurs du fentanyl et ses analogues aux tableaux de la Convention de 1988.

M. Tettey a ensuite décrit l'aide apportée aux États Membres pour la mise en œuvre de ces décisions. Un supplément du *Dictionnaire multilingue des stupéfiants et des substances psychotropes placés sous contrôle international* (5) et un addendum au manuel sur la fabrication clandestine de substances placées sous contrôle international (*Clandestine Manufacture of Substances under International Control*) (6) ont été publiés pour couvrir les dix substances inscrites par la Commission en 2017. En 2018, 282 laboratoires nationaux d'analyse des drogues de 86 pays ont participé aux exercices collaboratifs internationaux biannuels de l'ONUDC, qui aident les laboratoires à surveiller en permanence leurs résultats à l'échelle mondiale et à prendre des mesures correctives, selon que de besoin. Ces exercices comprenaient l'analyse de certaines substances récemment inscrites. Dans le cadre du soutien supplémentaire offert aux laboratoires dans le cadre du programme, des normes relatives aux substances chimiques de référence et des manuels sur les méthodes recommandées pour les laboratoires d'analyse des substances placées sous contrôle international ont été fournis. Il s'agissait notamment des méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du fentanyl et de ses analogues dans les spécimens biologiques (*Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens*) (7) et des Directives sur l'utilisation des dispositifs Raman portables pour l'identification sur le terrain de produits saisis (8).

Le système d'alerte précoce de l'ONUDC surveille activement plus de 850 nouvelles substances psychoactives (NSP), signalées dans 116 pays et territoires. Il recueille des données précieuses pour l'identification des nouvelles substances psychoactives les plus nocives, les plus persistantes et les plus répandues. Depuis septembre 2018, la

collecte de données toxicologiques a été rendue possible grâce à la collaboration avec l'Association internationale des toxicologues judiciaires (TIAFT) et certaines agences nationales.

Forte de plus de 20 000 rapports sur les nouvelles substances psychoactives, le système d'alerte précoce continuera de servir de fondement à la hiérarchisation des substances qui doivent être prises en charge par les organes conventionnels. En outre, les rapports semestriels d'évaluation des menaces devraient garantir l'identification précoce et l'anticipation des menaces, la réduction rapide des risques associés et le soutien nécessaires pour permettre aux États Membres et à la communauté internationale de mettre en œuvre des stratégies appropriées de réduction de l'offre et de prévention. La série de publications semestrielles « Global SMART update », du Programme mondial de surveillance des drogues synthétiques : analyse, situation et tendances (SMART), a continué de sensibiliser la population à la façon dont les nouvelles substances psychoactives transforment les marchés des drogues de synthèse, au rôle des analogues non inscrits du fentanyl et des benzodiazépines dans la crise des opioïdes et aux risques associés à l'expansion continue des marchés de la méthamphétamine à l'échelle mondiale.

Le 25 juin 2017, l'ONUDC a lancé une stratégie intégrée pour une réponse rapide et globale à l'échelle de l'Organisation à la crise mondiale des opioïdes. La stratégie consiste à : coordonner la réponse internationale ; promouvoir les mécanismes d'alerte précoce ; réduire l'offre d'opioïdes utilisés à des fins non médicales ; assurer l'accès aux opioïdes à des fins médicales et scientifiques ; et promouvoir les programmes de prévention et de traitement.

Parmi les événements importants de la stratégie visant à tirer parti de la coopération interinstitutions figure la sixième consultation d'experts ONUDC-OMS sur les nouvelles substances psychoactives (24-25 septembre 2018, Suisse), qui a porté sur les défis posés par l'utilisation non médicale des opioïdes de synthèse. En partenariat avec l'OICS et l'OMS, l'ONUDC a prévu d'organiser une réunion intergouvernementale d'experts en décembre 2018 à Vienne (Autriche). L'objectif est de profiter de l'occasion pour en apprendre davantage sur les opioïdes de synthèse et pour proposer des éléments de base afin de relever les défis posés par leur utilisation non médicale.

L'ONUDC travaillera en étroite collaboration avec ses partenaires nationaux, régionaux et internationaux à l'élaboration d'une trousse d'outils complète pour aider les États Membres à faire face au problème des drogues de synthèse. Cette trousse d'outils couvrira un champ très large, par exemple, le contrôle des précurseurs, la législation nationale relative au classement, les capacités médico-légales, l'élimination des produits chimiques utilisés dans la fabrication illicite de drogues et l'accès à des substances contrôlées à des fins médicales et scientifiques. L'ONUDC compte lancer cette boîte à outils en mars 2019.

Alors même que, conformément à son mandat, l'OMS continue de procéder à l'évaluation des substances et à la formulation de recommandations en vue de leur soumission à la Commission des stupéfiants pour examen, l'ONUDC est convaincue que le système international de contrôle réglementaire continuera de tirer parti des meilleures données scientifiques disponibles et de garantir la vigueur et la pertinence de l'ordre international.

1.2 Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS)

Le professeur Jallal Toufiq a présenté au Comité d'experts des informations sur le rôle et les fonctions de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Institué en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, l'OICS est composé de 13 membres élus par le Conseil économique et social, qui siègent à titre personnel. Trois membres dotés d'une expérience dans le domaine de la médecine, de la pharmacologie ou de la pharmacie sont choisis sur une liste de candidats désignés par l'OMS et 10 membres, sur une liste de candidats désignés par les gouvernements.

Dans sa présentation, le professeur Toufiq a souligné les principaux messages présentés dans le rapport annuel de l'OICS, en particulier le chapitre consacré au traitement, à la réadaptation et à la réinsertion sociale des personnes souffrant de troubles liés à la consommation de drogues. Le traitement de la toxicomanie est très efficace par rapport à son coût et beaucoup moins coûteux que les interventions de justice pénale. Le rapport souligne qu'il doit être considéré comme l'une des composantes du droit à la santé.

Le Professeur Toufiq a également souligné l'importance de la collaboration entre l'OICS et l'OMS et a reconnu à sa juste valeur le précieux soutien apporté par l'OMS aux activités du Projet d'apprentissage de l'OICS. Ce projet propose aux autorités nationales compétentes une formation spécialisée sur le contrôle réglementaire et la surveillance du commerce licite des stupéfiants, des substances psychotropes et des produits chimiques précurseurs.

S'agissant des risques liés à la consommation à long terme d'opioïdes et à la consommation d'analgésiques opioïdes, le professeur Toufiq a noté la hausse constante de la consommation de ces drogues dans certains pays à revenu élevé. À cet égard, l'OICS a encouragé l'adoption de mesures visant à promouvoir la prescription rationnelle de médicaments contenant des stupéfiants et des substances psychotropes, à former les autorités et les professionnels de la santé et à sensibiliser le public à l'utilisation appropriée de ces médicaments.

Malgré une surconsommation d'opioïdes dans quelques pays, la plupart des pays n'ont pas un accès adéquat aux analgésiques opioïdes. Il faut en faire davantage pour éliminer cette fracture mondiale concernant la douleur et assurer un accès adéquat aux analgésiques opioïdes dans les pays où la consommation est faible. Pour combler cette lacune, il faut notamment garantir l'accès à des drogues placées sous contrôle international en cas d'urgence et améliorer la disponibilité de ces drogues pour le traitement de la dépendance aux opioïdes.

1.3 OMS

M^{me} Wil de Zwart, administratrice technique au sein du Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques, a présenté au Comité d'experts des informations actualisées sur les activités du Groupe.

En 2017, après avoir examiné le rapport du Secrétariat, la Soixante-Dixième Assemblée mondiale de la Santé a approuvé une décision dans laquelle elle priait le Directeur général de poursuivre ses efforts visant à améliorer la coordination et la collaboration de l'OMS avec l'ONUDC et l'OICS, dans le cadre de leurs mandats

existants, pour aborder et combattre le problème mondial de la drogue. En outre, l'Assemblée mondiale de la Santé a demandé au Directeur général de faire rapport sur l'application de cette décision aux Soixante-et-Onzième, Soixante-Treizième et Soixante-Quinzième Assemblées mondiales de la Santé, et de continuer à tenir la Commission des stupéfiants correctement informée des programmes et des progrès en la matière, en application de ses obligations conventionnelles.

Le Comité d'experts joue un rôle essentiel dans l'exécution du mandat de l'OMS relevant des conventions internationales relatives au contrôle des drogues en procédant à l'examen des substances psychoactives afin de déterminer si elles devraient être placées sous contrôle international. Il examine les substances psychoactives les plus répandues et les plus nocives. Pour décider de l'ordre d'examen des substances psychoactives qui seront étudiées par le Comité d'experts, des données sont recueillies auprès de l'ONUDC, de l'OICS et de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), en particulier grâce à leurs systèmes d'alerte précoce. Les États Membres, des institutions telles que le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala et les forums d'utilisateurs sont également des sources d'information. Des données scientifiques sur la toxicologie, la pharmacologie et la dépendance relatives aux substances susceptibles de faire l'objet d'un examen sont recueillies, y compris des données sur les substances placées sous surveillance à l'issue de réunions antérieures du Comité d'experts.

Jusqu'en 2014, le Comité d'expert se réunissait tous les deux ans. Toutefois, depuis 2014, il s'est réuni chaque année et, en 2018, deux réunions ont été organisées. Cette accélération du rythme de travail est due à l'augmentation du nombre et des types de nouvelles substances psychoactives qui ont fait leur apparition sur les marchés de la drogue au cours des dix dernières années. Même s'il semblerait que le nombre de nouvelles substances psychoactives a augmenté à un rythme plus lent, tout indique que les nouvelles substances sont plus puissantes, donc plus dangereuses pour la santé, et qu'elles sont consommées par un large éventail de groupes de consommateurs.

Pour faciliter l'examen d'un grand nombre de substances par le Comité d'experts, l'OMS a officiellement créé un groupe consultatif, qui appuiera et préparera les travaux du Comité d'experts, en particulier pour ce qui est de la hiérarchisation des substances aux fins d'un pré-examen ou d'un examen critique. Il se réunira au moins deux fois par an.

L'OMS travaille actuellement à l'élaboration d'un mécanisme de surveillance et d'alerte sanitaire pour les substances qui présentent des risques importants ou graves pour la santé publique. L'accent est mis sur les substances pour lesquelles les données sont rares ou peu fiables d'un point de vue scientifique, et qui, de ce fait, ne remplissent pas les critères pour un examen formel par le Comité d'experts et/ou pour une inscription aux tableaux des conventions.

Ce mécanisme de surveillance vient compléter le processus d'examen du Comité d'experts. L'objectif est de diffuser des informations sur les risques sanitaires posés par les substances nocives, en particulier les nouvelles substances psychoactives, et de communiquer rapidement aux pays des informations sur les dangers associés à de nouvelles substances psychoactives spécifiques. En plus des risques pour la santé, le mécanisme de surveillance fournira des renseignements sur les interventions en

matière de prévention et de traitement. Dans le cadre de cette initiative, l'OMS collabore avec d'autres organisations internationales et régionales, telles que l'ONUDDC, l'OICS et l'EMCDDA, ainsi qu'avec les autorités sanitaires de ses États Membres.

L'OMS travaille en étroite collaboration avec l'ONUDDC et l'OICS en vue de résoudre le problème mondial de la drogue. Les 24 et 25 septembre 2018, l'Organisation a organisé la cinquième consultation OMS-ONUDDC d'experts sur les nouvelles substances psychoactives, qui était spécifiquement axée sur l'utilisation non médicale des opioïdes. Une tendance à l'augmentation de l'utilisation non médicale des opioïdes, qu'il s'agisse de médicaments ou de nouvelles substances psychoactives ayant des effets opioïdes, comme les analogues du fentanyl, a récemment été observée. Plusieurs de ces substances sont extrêmement puissantes et nocives, ce qui est très préoccupant pour les autorités chargées de la santé publique et de l'application de la loi dans de nombreux pays. Plus de 50 experts de pays et d'organisations d'Afrique, d'Asie, d'Europe, du Moyen-Orient, d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud ont échangé des vues sur les défis actuels et les solutions, du point de vue tant de l'offre que de la demande, à mettre en œuvre à l'échelle nationale, régionale et mondiale.

Conformément aux conventions internationales relatives au contrôle des drogues, l'approche de l'OMS consiste à s'efforcer de mettre au point des politiques et des programmes qui garantissent l'accès aux médicaments essentiels soumis à un contrôle pour toutes les personnes qui en ont besoin, tout en minimisant l'utilisation abusive ou le détournement de ces médicaments. Dans le cadre de son mandat concernant l'élaboration de normes, l'OMS procède à des examens semestriels portant sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments et met à jour la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (LME) en conséquence. Un certain nombre de médicaments soumis à un contrôle sont inclus dans la Liste modèle et sont considérés comme étant essentiels pour soulager la douleur et la souffrance, permettre les actes chirurgicaux, traiter les problèmes de santé mentale, permettre des soins dignes et confortables aux personnes en fin de vie, aider les gens à surmonter la dépendance et sauver des vies.

L'importance, pour la santé publique, de l'accès aux médicaments sous contrôle a également été soulignée dans plusieurs résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé. Ces résolutions reflètent l'engagement des États Membres concernant l'accès aux médicaments sous contrôle et fournissent également à l'OMS un mandat fort pour soutenir les efforts déployés par les États Membres en vue d'éliminer les obstacles entravant l'accès à ces médicaments. L'OMS a récemment publié des lignes directrices pour la prise en charge de la douleur persistante chez les enfants et pour la prise en charge de la douleur cancéreuse chez les adolescents et les adultes. L'Organisation aide les pays à évaluer la disponibilité et le prix des médicaments, à élaborer des politiques et des réglementations équilibrées, ainsi qu'à améliorer la quantification, la prescription et l'utilisation des médicaments.

Le Dr Vladimir Poznyak, coordonnateur chargé de la gestion de la toxicomanie au Département Santé mentale et abus de substances psychoactives, a fait le point sur les travaux relatifs à la Onzième Révision de la Classification internationale des maladies concernant les troubles et les situations sanitaires dus à la consommation de substances psychoactives, et sur les plans visant la mise à jour de la terminologie de l'OMS relative à l'alcool et aux drogues.

2. Examen des substances

À sa cent vingt-sixième session (janvier 2010), le Conseil exécutif de l'OMS a approuvé la publication intitulée *Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control* (Directives pour l'examen par l'OMS des substances psychoactives aux fins d'un contrôle international) (4). Conformément à ce document, l'OMS procède à l'examen des substances psychoactives en deux étapes.

La première étape est appelée préexamen ; il s'agit d'un examen préliminaire lors duquel le Comité d'experts détermine s'il est nécessaire de procéder à un examen dûment étayé (examen critique) de la substance. Un préexamen est initié quand 1) le Secrétariat, 2) un membre du Comité d'experts ou 3) un représentant des autres organisations invitées à participer à la réunion du Comité d'experts présente au Comité une proposition accompagnée des informations requises.

Si, lors d'une réunion précédente, le Comité a estimé que l'examen critique d'une substance était justifié, le Secrétariat prépare cet examen pour la réunion suivante du Comité. Toutefois, à l'issue du préexamen, le Comité peut décider de passer à un examen critique lors de la réunion en cours.

Selon les *Directives pour l'examen par l'OMS des substances psychoactives aux fins d'un contrôle international* (4), le Comité d'experts entreprend un examen critique lorsque :

1. une notification a été soumise par une Partie à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 ou à la Convention sur les substances psychotropes de 1971 au sujet de l'inscription d'une substance à un tableau déterminé ;
2. la Commission des Stupéfiants a explicitement demandé qu'une substance fasse l'objet d'un examen ;
3. le préexamen d'une substance a conduit le Comité d'experts à recommander un examen critique ; ou
4. l'attention de l'OMS a été appelée sur des informations selon lesquelles la substance est produite clandestinement, présente un risque particulièrement grave pour la santé publique et la société, et n'est considérée par aucune Partie comme ayant une utilité thérapeutique reconnue.

3. Analogues du fentanyl

3.1 Parafluorobutyrylfentanyl

Identification de la substance

Le parafluorobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) est un analogue de synthèse du fentanyl, lequel est un analgésique opioïde. Les échantillons obtenus à l'occasion de saisies ou par d'autres moyens semblent indiquer que le parafluorobutyrylfentanyl se présente sous la forme de poudre, de comprimés ou de préparations pour pulvérisation nasale ou à inhaler après vaporisation.

Examen antérieur par l'OMS

Le parafluorobutyrylfentanyl n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique par le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles le parafluorobutyrylfentanyl présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le parafluorobutyrylfentanyl se fixe sélectivement sur les récepteurs μ aux opioïdes plutôt que sur les récepteurs κ et δ et il a été démontré qu'il se comportait comme un agoniste partiel du récepteur μ aux opioïdes. Chez l'animal, il produit des effets typiques des opioïdes, notamment une analgésie, dont la puissance se situe entre celle de la morphine et celle du fentanyl. Dans des cas d'intoxication non mortelle chez des sujets humains, le parafluorobutyrylfentanyl a donné lieu à une symptomatologie (désorientation, troubles de l'élocution, démarche chancelante, hypotension et constriction pupillaire) correspondant au mode d'action des opioïdes.

Le parafluorobutyrylfentanyl peut être facilement converti en son isomère, le para-fluoroisobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-2-méthyl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]-*propanamide), qui est un opioïde inscrit au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Potentiel dépendogène

Il n'existe pas d'études sur le potentiel dépendogène de cette substance chez les sujets humains ou les animaux de laboratoire. Toutefois, d'après son mode d'action, on estime que le parafluorobutyrylfentanyl est susceptible d'engendrer une dépendance semblable à celle qui résulte de l'usage d'autres opioïdes.

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

Il n'existe pas d'études contrôlées sur le risque toxicomanogène du parafluorobutyrylfentanyl et les informations concernant l'ampleur des abus sont rares. Ce composé a été mis en évidence dans des échantillons biologiques prélevés sur des cas d'intoxication, mortelle ou non. Dans plusieurs pays, il a été identifié aux côtés d'autres drogues dans les liquides biologiques de patients décédés. On a également signalé un certain nombre de cas où le décès a été attribué à l'action du parafluorobutyrylfentanyl.

Utilité thérapeutique

Le parafluorobutyrylfentanyl n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Le parafluorobutyrylfentanyl est un agoniste des récepteurs aux opioïdes qui présente un potentiel dépendogène et une probabilité d'abus non négligeables. D'après les données limitées dont on dispose, ce composé exerce des effets indésirables typiques des opioïdes et il présente notamment un risque d'issue fatale par dépression respiratoire. Le parafluorobutyrylfentanyl est à l'origine d'effets nocifs importants et il n'a aucune utilité sur le plan thérapeutique. Comme il est susceptible de donner lieu à des abus et de provoquer des effets nocifs semblables à ceux qui sont imputables à de nombreux autres opioïdes inscrits au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le Comité a formulé la recommandation suivante :

- **Recommandation** : Le Comité recommande d'ajouter le parafluorobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

3.2 Para-méthoxybutyrylfentanyl

Identification de la substance

Le *para*-méthoxybutyrylfentanyl (*N*-(4-méthoxyphényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) est un analogue de synthèse du fentanyl, lequel est un analgésique opioïde. Les échantillons obtenus à l'occasion de saisies ou par d'autres moyens semblent indiquer que le *para*-méthoxybutyrylfentanyl se présente sous la forme de poudre, de comprimés ou de préparations pour pulvérisation nasale.

Examen antérieur par l'OMS

Le *para*-méthoxybutyrylfentanyl n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique par le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles le *para*-méthoxybutyrylfentanyl présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le *para*-méthoxybutyrylfentanyl se fixe sélectivement sur les récepteurs μ aux opioïdes plutôt que sur les récepteurs aux opioïdes κ et δ et il a été montré qu'il se comportait comme un agoniste partiel du récepteur μ aux opioïdes. Chez l'animal, il produit des effets typiques des opioïdes, notamment une analgésie, et lors de certains essais, sa puissance était supérieure à celle de la morphine et proche de celle du fentanyl.

Parmi les manifestations cliniques des intoxications imputées au *para*-méthoxybutyrylfentanyl figurent les effets typiques des opioïdes : diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et constriction pupillaire. Il a été montré que, dans certains cas, la dépression respiratoire induite par cette drogue cédait à l'administration de naloxone, un antagoniste des opioïdes. Ces observations cadrent avec un mode d'action de type opioïde, mais il convient de noter que dans tous ces cas, la présence d'au moins un autre opioïde avait été constatée.

Potentiel dépendogène

Il n'existe pas d'études sur le potentiel dépendogène de cette substance chez les sujets humains ou les animaux de laboratoire. Toutefois, d'après son mode d'action, on estime que le *para*-méthoxybutyrylfentanyl est susceptible d'engendrer une dépendance semblable à celle qui résulte de l'usage d'autres opioïdes.

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

Il n'existe pas d'études contrôlées sur le potentiel d'abus du *para*-méthoxybutyrylfentanyl et les informations concernant l'ampleur des abus sont rares. La présence de *para*-méthoxybutyrylfentanyl a été décelée dans des échantillons biologiques prélevés sur un nombre limité de cas d'intoxication aiguë. Les manifestations cliniques rapportées, notamment la dépression respiratoire, correspondent aux effets des opioïdes. Cependant, dans tous les cas documentés d'événements indésirables graves impliquant la consommation de ce composé, d'autres dérivés du fentanyl ont été mis en évidence. Par conséquent, le rôle joué par le *para*-méthoxybutyrylfentanyl n'est pas clairement défini.

Utilité thérapeutique

Le *para*-méthoxybutyrylfentanyl n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Les informations limitées dont on dispose au sujet du *para*-méthoxybutyrylfentanyl indiquent qu'il s'agit d'un analogue du fentanyl, lequel est un analgésique opioïde. Il existe des preuves de son utilisation dans un nombre limité de pays ainsi que quelques rapports faisant état d'intoxications, mais aucune issue fatale n'a été

signalée. Chez les sujets intoxiqués, le rôle du *para*-méthoxybutyrylfentanyl n'est pas clairement défini en raison de la présence d'autres opioïdes. Ce composé n'a aucune utilité thérapeutique. Pour l'instant, il existe peu de données prouvant que le *para*-méthoxybutyrylfentanyl présente une nocivité suffisante pour justifier son placement sous contrôle international.

- **Recommandation** : Le Comité recommande au Secrétariat de l'OMS de maintenir le *para*-méthoxybutyrylfentanyl (*N*-(4-méthoxyphényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) sous surveillance.

3.3 Ortho-fluorofentanyl

Identification de la substance

L'ortho-fluorofentanyl (*N*-(2-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide) est un analogue de synthèse du fentanyl, lequel est un analgésique opioïde. Il a deux isomères de position (le *para*-fluorofentanyl et le *méta*-fluorofentanyl).

Examen antérieur par l'OMS

L'ortho-fluorofentanyl n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles l'ortho-fluorofentanyl présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Les données relatives à la fixation de l'ortho-fluorofentanyl sur les récepteurs aux opioïdes montrent qu'il se fixe sélectivement sur les récepteurs μ plutôt que sur les récepteurs κ et δ . Il n'existe dans la littérature scientifique aucune étude préclinique ou clinique chez l'animal ou l'être humain consacrée à ce composé. Toutefois, le tableau clinique observé dans des cas d'intoxication non mortelle indique la présence d'effets caractéristiques des opioïdes : perte de conscience, constriction pupillaire et dépression respiratoire. Les effets de l'ortho-fluorofentanyl cèdent à l'administration de naloxone, un antagoniste des opioïdes, ce qui constitue une confirmation supplémentaire du fait que ce composé se comporte comme un agoniste opioïde.

Potentiel dépendogène

Il n'existe pas d'études sur le potentiel dépendogène de l'ortho-fluorofentanyl chez les sujets humains ou les animaux de laboratoire. Toutefois, d'après son mode d'action, on estime que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance semblable à celle qui résulte de l'usage d'autres opioïdes.

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

Il n'existe pas d'études précliniques ou cliniques chez l'animal ou l'être humain visant à évaluer le potentiel d'abus de l'ortho-fluorofentanyl. Il existe des preuves de son utilisation dans plusieurs pays, y compris des saisies en Europe et aux États-Unis. Un certain nombre de décès imputables à la prise d'ortho-fluorofentanyl ont été signalés (un en Europe et 16 aux États-Unis depuis 2016). Comme l'ortho-fluorofentanyl donne lieu à une réaction croisée dans les tests immunologiques habituels de recherche du fentanyl, il est possible que des décès dus à ce composé aient été attribués au fentanyl et de ce fait, le nombre d'issues fatales imputables à la consommation d'ortho-fluorofentanyl pourrait être sous-estimé. Dans plusieurs pays de différentes régions du monde, l'ortho-fluorofentanyl est soumis à un contrôle.

Utilité thérapeutique

L'ortho-fluorofentanyl n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

L'ortho-fluorofentanyl est un agoniste des récepteurs aux opioïdes qui présente un potentiel dépendogène et une probabilité d'abus. Les données limitées dont on dispose indiquent qu'il exerce des effets indésirables typiques d'un opioïde, pouvant notamment entraîner la mort par dépression respiratoire. L'ortho-fluorofentanyl a été à l'origine d'effets nocifs importants et il n'a aucune utilité sur le plan thérapeutique. Comme il peut donner lieu à des abus et provoquer des effets nocifs analogues à ceux d'un grand nombre d'autres opioïdes inscrits au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le Comité a formulé la recommandation suivante :

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter l'ortho-fluorofentanyl (*N*-(2-fluorophényl)-*v*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

3.4 Méthoxyacétyl fentanyl

Identification de la substance

Le méthoxyacétyl fentanyl (2-méthoxy-*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide) est un analogue de synthèse du fentanyl, lequel est un opioïde. Les échantillons obtenus à l'occasion de saisies ou obtenus par d'autres moyens semblent indiquer que le méthoxyacétylfentanyl se présente sous la forme de poudres, de liquides ou de comprimés.

Examen antérieur par l'OMS

Le méthoxyacétyl fentanyl n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles le méthoxyacétyl fentanyl présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le méthoxyacétyl fentanyl se fixe sélectivement sur les récepteurs μ aux opioïdes plutôt que sur les récepteurs κ et δ aux opioïdes et il a été montré qu'il se comportait comme un agoniste du récepteur μ aux opioïdes. Chez l'animal, il présente un pouvoir analgésique supérieur à celui de la morphine et proche de celui du fentanyl. L'analgésie peut être bloquée par la naltrexone, un antagoniste des opioïdes, ce qui confirme que le mode d'action de ce composé est celui d'un opioïde.

Chez les personnes qui consomment du méthoxyacétyl fentanyl, le risque sanitaire aigu le plus grave est une dépression respiratoire qui, en cas de surdose, peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. Ces observations cadrent avec le mode d'action d'un opioïde.

Potentiel dépendogène

Il n'existe pas d'études sur le potentiel dépendogène de cette substance chez les sujets humains ou les animaux de laboratoire. Toutefois, d'après son mode d'action, on estime que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance semblable à celle qui résulte de l'usage d'autres opioïdes.

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

Lors d'études de discrimination sur des animaux visant à analyser les effets subjectifs de cette drogue, le méthoxyacétyl fentanyl a produit des effets analogues à ceux de la morphine. Il a également réduit le niveau d'activité et on a constaté un blocage des effets discriminatoires et de la diminution du taux de réponse sous l'action de la naltrexone, un antagoniste des opioïdes. D'après l'action de ce composé au niveau des récepteurs et les effets observés sur des modèles animaux, on peut estimer que le méthoxyacétyl fentanyl est susceptible d'entraîner des abus comparables à ceux auxquels donnent lieu les autres opioïdes.

Il existe des données indiquant que le méthoxyacétyl fentanyl a été utilisé sous la forme d'injections ou encore en insufflation nasale de poudre. Un grand nombre de saisies de cette substance ont été signalées en Europe et aux États-Unis. Il y a eu également un certain nombre de décès en Europe et aux États-Unis lors desquels la présence de méthoxyacétyl fentanyl a été décelée dans des échantillons prélevés post mortem. Malgré la présence d'autres drogues dans la plupart des cas, c'est le méthoxyacétyl fentanyl qui a été considéré comme la cause de l'issue fatale ou du

moins comme l'un de ses principaux responsables dans une proportion importante de ceux-ci. Dans plusieurs pays, le méthoxyacétyl fentanyl est placé sous contrôle.

Utilité thérapeutique

Le méthoxyacétyl fentanyl n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Le Comité a estimé que le méthoxyacétyl fentanyl était une substance présentant une forte probabilité d'abus et un important potentiel dépendogène. Il s'agit d'un agoniste opioïde plus puissant que la morphine dont la consommation a été à l'origine d'un grand nombre de décès dans différentes régions. Il n'a aucune utilité thérapeutique et représente un risque important pour la santé publique. Le Comité a estimé que, l'utilisation abusive de ce composé étant prouvée, il était justifié de le placer sous contrôle international.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter le méthoxyacétyl fentanyl (2-mé-thoxy-*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

3.5 Cyclopropylfentanyl

Identification de la substance

Le cyclopropylfentanyl (*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]cyclopropanecarboxamide) est un analogue de synthèse du fentanyl, lequel est un opioïde. Les échantillons obtenus à l'occasion de saisies ou par d'autres moyens semblent indiquer que le cyclopropylfentanyl se présente sous la forme de poudres, de liquides ou de comprimés.

Examen antérieur par l'OMS

Le cyclopropylfentanyl n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles le cyclopropylfentanyl présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le cyclopropylfentanyl se fixe sélectivement sur les récepteurs μ aux opioïdes plutôt que sur les récepteurs κ et δ . On ne possède pas d'autres informations provenant d'études contrôlées au sujet de l'action et des effets du cyclopropylfentanyl. Au vu de son implication dans de nombreux décès (voir ci-après), on peut raisonnablement estimer que le cyclopropylfentanyl se comporte comme un agoniste des récepteurs μ aux opioïdes analogue à la morphine et au fentanyl.

Potentiel dépendogène

Aucune étude préclinique ou clinique n'a été publiée dans la littérature scientifique au sujet de la dépendance engendrée par le cyclopropylfentanyl. Toutefois, d'après son mode d'action, on peut estimer que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance semblable à celle qui résulte de l'usage d'autres opioïdes.

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

De nombreuses saisies de cyclopropylfentanyl ont été signalées dans des pays de différentes régions. Dans certains d'entre eux, cette substance comptait parmi les analogues du fentanyl les plus communément décelés dans des échantillons prélevés post mortem. Dans presque tous ces décès, on a considéré que le cyclopropylfentanyl avait provoqué la mort ou y avait contribué, même en présence d'autres substances.

Utilité thérapeutique

Le cyclopropylfentanyl n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Les données disponibles indiquent que l'action et les effets du cyclopropylfentanyl sont ceux d'un opioïde. Il fait l'objet d'un important trafic et il est consommé par plusieurs voies d'administration. Il a été impliqué dans un grand nombre de décès documentés, dont il a été la cause principale dans la plupart des cas. Le cyclopropylfentanyl n'a aucun usage thérapeutique connu et il a provoqué des effets nocifs importants.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter le cyclopropylfentanyl (*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]cyclopropanecarboxamide) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

4. Cannabinoïdes de synthèse

4.1 ADB-FUBINACA

Identification de la substance

L'ADB-FUBINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophényl)méthyl] 1*H*-indazole-3-carboxamide se présente sous la forme de poudre, de solution ou en pulvérisation sur un support végétal dont l'aspect rappelle celui du cannabis. Il est vendu sous la forme d'encens à base d'herbes ou de produits de marque sous diverses dénominations.

Examen antérieur par l'OMS

L'ADB-FUBINACA n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles l'ADB-FUBINACA présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

L'ADB-FUBINACA est analogue aux autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes actuellement inscrits aux tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs CB₁ et CB₂ aux cannabinoïdes avec une activité agoniste complète, comme le montrent des études *in vitro*. Comparativement au delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), l'ADB-FUBINACA est sensiblement plus efficace et plus puissant. Les manifestations cliniques qui ont été rapportées sont semblables à celles des autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes : confusion, agitation, somnolence, hypertension et tachycardie.

Potentiel dépendogène

Le Comité ne disposait pas d'études expérimentales contrôlées portant sur le potentiel dépendogène de l'ADB-FUBINACA chez des sujets humains ou des animaux. Toutefois, compte tenu de son action sur le système nerveux central en tant qu'agoniste complet du récepteur CB₁, on peut s'attendre à ce que ce composé engendre le même genre de dépendance que le cannabis, voire une dépendance plus prononcée.

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

L'ADB-FUBINACA est vendu et consommé comme substitut du cannabis. Il est fumé (sous forme de préparations de composantes de drogue déposées sur un support végétal) ou vapoté (c.-à-d. inhalé au moyen d'une cigarette électronique), mais en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse, les consommateurs ne savent pas quel cannabinoïde de synthèse est présent dans ces

produits. D'après les données figurant dans des rapports médicaux faisant état de la détection d'ADB-FUBINACA dans les échantillons biologiques examinés, il apparaît que cette substance a été à l'origine de graves réactions indésirables, voire mortelles, chez les sujets qui en avaient consommé. Il a cependant été noté que d'autres substances, y compris d'autres cannabinoïdes de synthèse, étaient également présentes, soit dans l'urine ou le sang des sujets intoxiqués mortellement ou non, soit dans le produit utilisé ou encore dans les deux à la fois. Des preuves de la consommation de ce composé ont été réunies en Asie, aux États-Unis et en Europe. Du fait qu'il donne lieu à des abus avec les effets nocifs qui en découlent, l'ADB-FUBINACA a été placé sous contrôle international dans un certain nombre de pays de différentes régions.

Utilité thérapeutique

L'ADB-FUBINACA n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

L'ADB-FUBINACA est un agoniste de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes qui est consommé en fumant une substance végétale sur laquelle le composé est pulvérisé ou bien en inhalant la vapeur produite par chauffage. D'après son mode d'action, on peut estimer que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance et de donner lieu à des abus. Sa consommation entraîne toute une palette de graves effets indésirables pouvant conduire à la mort. Ces effets sont analogues à ceux que produisent d'autres cannabinoïdes de synthèse dont le mode d'action est identique à celui de l'ADB-FUBINACA et qui sont inscrits au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. L'ADB-FUBINACA n'a pas d'usage thérapeutique.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter l'ADB-FUBINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

4.2 FUB-AMB

Identification de la substance

Le FUB-AMB (méthyl (2*S*)-2-[[1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indazole-3-carbonyl]amino]-3-méthylbutanoate) est un cannabinoïde de synthèse également désigné sous les dénominations de MMB-FUBINACA et d'AMB-FUBINACA. Il se présente sous la forme de poudre ou de solution, ou en pulvérisation sur un support végétal dont l'aspect rappelle celui du cannabis. Il est vendu sous la forme d'encens à base d'herbes ou de produits de marque sous diverses dénominations.

Examen antérieur par l'OMS

Le FUB-AMB n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct

a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles le FUB-AMB présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le FUB-AMB est analogue aux autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes actuellement inscrits aux tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs CB₁ et CB₂ aux cannabinoïdes avec une activité agoniste complète, comme le montrent des études *in vitro*. Comparativement au Δ^9 -THC, le FUB-AMB est sensiblement plus efficace et plus puissant et il partage avec d'autres cannabinoïdes de synthèse des effets tels qu'une dépression sévère du système nerveux central.

Potentiel dépendogène

Le Comité ne disposait pas d'études expérimentales contrôlées portant sur le potentiel dépendogène du FUB-AMB chez des sujets humains ou des animaux. Toutefois, compte tenu de son action sur le système nerveux central en tant qu'agoniste complet du récepteur CB₁, on peut s'attendre à ce que ce composé engendre le même genre de dépendance que le cannabis, voire une dépendance plus prononcée.

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

Conformément à son activité en tant qu'agoniste du récepteur CB₁ aux cannabinoïdes, le FUB-AMB entraîne chez la souris une substitution complète, dépendante de la dose, aux stimuli discriminatifs du Δ^9 -THC selon plusieurs voies d'administration. Cette observation donne à penser que le risque toxicomanogène associé au FUB-AMB est semblable à celui du Δ^9 -THC.

Des preuves de la consommation de FUB-AMB ont été réunies en Europe, aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande. Le composé est fumé (sous forme de préparations de composantes de drogue déposées sur un support végétal) ou vapoté (c.-à-d. au moyen d'une cigarette électronique), mais en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse, les consommateurs ne savent pas quel cannabinoïde de synthèse peut être présent dans ces produits.

La consommation de FUB-AMB a été confirmée par des rapports médicaux établis à la suite d'une intoxication de masse survenue aux États-Unis avec, comme symptôme prédominant, une dépression sévère du système nerveux central s'étant traduite par un ralentissement marqué de l'activité et de l'élocution. En Nouvelle-Zélande, on a signalé au moins 20 décès liés à la consommation de FUB-AMB. À noter que la quantité de FUB-AMB présente dans les produits confisqués était 2 à 25 fois plus importante que celle qui avait été relevée lors des incidents survenus aux États-Unis.

Utilité thérapeutique

Le FUB-AMB n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Le FUB-AMB est un agoniste de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes qui est consommé en fumant une substance végétale sur laquelle le composé est pulvérisé ou bien en inhalant la vapeur produite par chauffage. D'après son mode d'action, on peut estimer que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance et de donner lieu à des abus. Sa consommation entraîne toute une palette d'effets indésirables graves et un certain nombre de décès lui ont été attribués. Son mode d'action et de consommation est identique à celui des autres cannabinoïdes de synthèse inscrits au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Il n'a aucune utilité thérapeutique.

- **Recommandation** : Le Comité recommande d'ajouter le FUB-AMB (méthyl (2S)-2-[[1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1H-indazole-3-carbonyl]amino]-3-méthylbutanoate) au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

4.3 ADB-CHMINACA

Identification de la substance

L'ADB-CHMINACA (N-[(2S)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl)-1H-indazole-3-carboxamide) est un cannabinoïde de synthèse également désigné sous le nom de MAB-CHMINACA. Cette substance se présente sous la forme de poudre ou de solution, ou en pulvérisation sur un support végétal dont l'aspect rappelle celui du cannabis. Il est vendu sous la forme d'encens à base d'herbes ou de produits de marque sous diverses dénominations.

Examen antérieur par l'OMS

L'ADB-CHMINACA n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles l'ADB-CHMINACA présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

L'ADB-CHMINACA est analogue aux autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes actuellement inscrits aux tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs CB₁ et CB₂ aux cannabinoïdes avec une activité agoniste complète, comme le montrent des études *in vitro*. Comparativement au Δ⁹-THC, l'ADB-CHMINACA est sensiblement plus efficace et plus puissant et il compte parmi les cannabinoïdes de synthèse les plus

puissants étudiés jusqu'ici. Ceux de ses effets qui sont médiés par le système nerveux central correspondent à ceux des autres cannabinoïdes de synthèse. Administré à des souris, l'ADB-CHMINACA entraîne une diminution de l'activité locomotrice qui dépend du temps et de la dose ; ce sont des effets prolongés qui débutent rapidement.

La symptomatologie d'une intoxication par l'ADB-CHMINACA se traduit par une tachycardie, une absence de réaction, de l'agitation, de la combativité, des convulsions, une hyperémèse, des difficultés d'élocution, un délire et la mort subite. Ces effets correspondent à ceux des autres cannabinoïdes de synthèse.

Potentiel dépendogène

Le Comité ne disposait pas d'études expérimentales contrôlées portant sur le potentiel dépendogène de l'ADB-CHMINACA chez des sujets humains ou des animaux. Toutefois, compte tenu de son action sur le système nerveux central en tant qu'agoniste complet du récepteur CB₁, on peut s'attendre à ce que ce composé engendre le même genre de dépendance que le cannabis, voire une dépendance plus prononcée.

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

Conformément à son activité en tant qu'agoniste du récepteur CB₁ aux cannabinoïdes, l'ADB-CHMINACA a été complètement substitué au Δ^9 -THC dans des tests de discrimination. Ce résultat donne à penser que son potentiel d'abus est semblable à celui du Δ^9 -THC.

Les preuves d'une consommation d'ADB-CHMINACA ont été réunies en Europe, aux États-Unis et au Japon, y compris des cas de conduite automobile sous l'emprise de cette drogue. Le composé est fumé (sous forme de préparations de composantes de drogue déposées sur un support végétal) ou vapoté (c.-à-d. au moyen d'une cigarette électronique), mais en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse, les consommateurs ignorent quel cannabinoïde de synthèse est présent dans ces produits.

La consommation d'ADB-CHMINACA a été confirmée par analyse aux États-Unis selon des rapports médicaux portant sur plusieurs agrégats de cas de troubles graves et de décès. En Europe, selon des rapports médicaux communiqués entre 2014 et 2016, l'analyse a également confirmé une consommation d'ADB-CHMINACA dans 13 décès. Un autre décès a également été signalé au Japon.

Utilité thérapeutique

L'ADB-CHMINACA n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

L'ADB-CHMINACA est un agoniste de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes qui est consommé en fumant une substance végétale sur laquelle le composé est pulvérisé ou bien en inhalant la vapeur produite par chauffage. Ses effets sont analogues à ceux d'autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes

qui sont inscrits au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Son mode d'action donne à penser qu'il a un potentiel dépendogène et qu'il est susceptible de donner lieu à des abus. On a la preuve qu'un certain nombre d'intoxications, mortelles ou non, survenues dans un certain nombre de pays sont liées à la consommation d'ADB-CHMINACA. Cette substance est à l'origine d'effets nocifs importants et n'a aucune utilité sur le plan thérapeutique.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter l'ADB-CHMINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide) au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

4.4 CUMYL-4CN-BINACA

Identification de la substance

Le CUMYL-4CN-BINACA (1-(4-cyanobutyl)-*N*-(2-phénylpropan-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide) est un cannabinoïde de synthèse. Il se présente sous la forme de poudre, de solution ou en pulvérisation sur un support végétal dont l'aspect rappelle celui du cannabis. Il est vendu sous la forme d'encens à base d'herbes ou de produits de marque sous diverses dénominations.

Examen antérieur par l'OMS

Le CUMYL-4CN-BINACA n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles le CUMYL-4CN-BINACA présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Le CUMYL-4CN-BINACA est analogue aux autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes actuellement inscrits aux tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs CB₁ et CB₂ aux cannabinoïdes avec une activité agoniste complète, comme le montrent des études *in vitro*. Comparativement au Δ^9 -THC, le CUMYL-4CN-BINACA est sensiblement plus efficace et plus puissant et ceux de ses effets qui sont médiés par le système nerveux central correspondent à ceux des autres cannabinoïdes de synthèse. Les données montrent que ce composé produit une hypothermie chez la souris, à l'instar d'autres agonistes du récepteur CB₁ aux cannabinoïdes.

Potentiel dépendogène

Le Comité ne disposait pas d'études expérimentales contrôlées portant sur le potentiel dépendogène du CUMYL-4CN-BINACA chez des sujets humains ou des animaux.

Toutefois, d'après son action sur le système nerveux central en tant qu'agoniste complet du récepteur CB₁, on peut s'attendre à ce que ce composé engendre le même genre de dépendance que le cannabis, voire une dépendance plus prononcée.

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

Conformément à son activité en tant qu'agoniste du récepteur CB₁ aux cannabinoïdes, le CUMYL-4CN-BINACA a été complètement substitué au Δ^9 -THC dans des tests de discrimination. Ce résultat donne à penser que son potentiel d'abus est semblable à celui du Δ^9 -THC.

Pour l'instant, la consommation de CUMYL-4CN-BINACA n'a été signalée qu'en Europe, mais cet état de choses pourrait s'expliquer par une sous-notification de cette consommation, notamment si la présence de cette substance n'a pas été détectée hors d'Europe. En Europe, le CUMYL-4CN-BINACA fait partie des cannabinoïdes de synthèse les plus fréquemment saisis. Il est fumé (comme préparations de composantes de drogues déposées sur un support végétal) ou vapoté (c'est-à-dire au moyen d'une cigarette électronique), mais en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse, les consommateurs ignorent quel cannabinoïde de synthèse est présent dans ces produits.

Un certain nombre d'intoxications non mortelles impliquant le CUMYL-4CN-BINACA ont été signalées. Dans 11 décès et dans 5 intoxications non mortelles survenus en Europe, la consommation de CUMYL-4CN-BINACA a été confirmée par l'analyse. Dans deux décès, le CUMYL-4CN-BINACA était la seule drogue présente.

Utilité thérapeutique

Le CUMYL-4CN-BINACA n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

Le CUMYL-4CN-BINACA est un agoniste de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes qui est utilisé en fumant une substance végétale sur laquelle le composé est pulvérisé ou bien en inhalant la vapeur produite par chauffage. Ses effets sont analogues à ceux d'autres agonistes de synthèse des récepteurs aux cannabinoïdes qui sont inscrits au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. D'après son mode d'action, on peut estimer que ce composé est susceptible d'engendrer une dépendance et de donner lieu à des abus. Il est prouvé que le CUMYL-4CN-BINACA est lié à des intoxications, mortelles ou non, survenues dans un certain nombre de pays. Cette substance est à l'origine d'effets nocifs importants et n'a aucune utilité sur le plan thérapeutique.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter le CUMYL-4CN-BINACA (1-(4-cyanobutyl)-N-(2-phénylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide) au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

5. Cathinone

5.1 N-éthylnorpentylone

Identification de la substance

La N-éthylnorpentylone (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)pentan-1-one) est une cathinone de synthèse substituée sur le cycle qui a fait son apparition dans les années 1960 à l'occasion de tentatives de mise au point de certains produits pharmaceutiques. Elle est également connue sous le nom d'éphylone et de N-éthylpentylone. À l'état pur, la N-éthylnorpentylone est un mélange racémique qui se présente sous la forme d'une poudre ou d'un solide cristallin. Toutefois, elle est habituellement disponible en gélules, comprimés pulvérisés, pilules ou poudre souvent vendus sous le nom d'« Ecstasy » ou de MDMA. La N-éthylnorpentylone est également disponible en tant que telle et les revendeurs en font la publicité sur Internet.

Examen antérieur par l'OMS

La N-éthylnorpentylone n'a fait l'objet ni d'un préexamen ni d'un examen critique de la part du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Un examen critique direct a été proposé sur la base d'informations portées à la connaissance de l'OMS selon lesquelles la N-éthylnorpentylone présente un risque sérieux pour la santé publique et n'a aucune application thérapeutique reconnue.

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

Les données actuellement disponibles semblent indiquer que la N-éthylnorpentylone est un stimulant psychomoteur. En effet, les consommateurs de N-éthylnorpentylone présentent des symptômes de stimulation psychomotrice (transpiration, agitation, paranoïa, tachycardie et arrêt cardiaque, notamment), qui rappellent les effets d'autres cathinones et d'autres stimulants psychomoteurs. Il n'a pas été possible d'établir des liens de cause à effet entre tous les effets indésirables signalés et la consommation de N-éthylnorpentylone.

Le mécanisme moléculaire d'action de cette substance est analogue à celui de la MDPV et de l' α -PVP, deux cathinones de synthèse inscrites au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Des études *in vitro* ont montré que la N-éthylnorpentylone inhibe la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et, dans une moindre mesure, de la sérotonine, ce qui cadre avec les effets d'autres cathinones qui lui sont étroitement apparentées et dont on connaît la tendance à donner lieu à des abus.

Le Comité ne possédait aucune donnée spécifique indiquant que la N-éthylnorpentylone pouvait être transformée en une substance actuellement contrôlée dans le cadre des Conventions des Nations Unies.

Potentiel dépendogène

Le Comité ne disposait pas d'études expérimentales contrôlées portant sur le potentiel dépendogène de la *N*-éthylnorpentylone chez des sujets humains ou des animaux. Toutefois, compte tenu de son action dans le système nerveux central, on peut penser que la *N*-éthylnorpentylone devrait être capable d'engendrer un état de dépendance analogue à celui d'autres stimulants, comme ceux qui sont inscrits au Tableau II de la Convention sur les psychotropes de 1971.

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

Lors d'études de discrimination effectuées sur des rongeurs, la *N*-éthylnorpentylone a été complètement substituée à la méthamphétamine ainsi qu'à la cocaïne, et a provoqué une augmentation du niveau d'activité, ce qui donne à penser que son potentiel d'abus est analogue à celui d'autres stimulants psychomoteurs.

La présence de *N*-éthylnorpentylone a été décelée dans des prélèvements de liquides biologiques obtenus sur un certain nombre de sujets ayant subi des effets indésirables, voire mortels. Ce composé est fréquemment utilisé en association avec d'autres drogues.

Un certain nombre de pays appartenant à diverses régions ont fait état de la consommation ou de la détection de ce composé soit à l'occasion de saisies, soit après analyse d'échantillons de liquides biologiques obtenus notamment sur des personnes qui conduisaient sous l'emprise de drogues. Au cours des deux dernières années, on a signalé une augmentation des saisies de *N*-éthylnorpentylone aux États-Unis. Entre 2016 et 2018, 125 rapports toxicologiques faisant état de la présence de *N*-éthylnorpentylone ont été établis au total.

Utilité thérapeutique

La *N*-éthylnorpentylone n'a pas d'usage thérapeutique connu.

Recommandation

La *N*-éthylnorpentylone est une cathinone de synthèse dont les effets sont analogues à ceux des autres cathinones de synthèse inscrites au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Son mode d'action et ses effets correspondent à ceux d'autres cathinones, ce qui indique qu'elle est susceptible d'engendrer une dépendance et de donner lieu à des abus. Les preuves d'une consommation de *N*-éthylnorpentylone ont été réunies dans un certain nombre de pays appartenant à différentes régions et cette consommation a provoqué des intoxications, dont certaines mortelles. Cette substance est à l'origine d'effets nocifs importants et n'a aucune utilité sur le plan thérapeutique.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter la *N*-éthylnorpentylone (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)pentan-1-one) au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

6. Médicaments

6.1 Prégabaline

Identification de la substance

La prégabaline (acide (3S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque) se présente sous forme de solides cristallins d'une couleur allant du blanc au blanc cassé. Il s'agit de l'isomère (S)-(+ de l'acide 3-isobutyl-gamma-aminobutyrique. La prégabaline est produite sous diverses formes galéniques, y compris sous forme de capsules, de solution et de comprimés à libération prolongée, disponibles en tant que produits pharmaceutiques à prendre par voie orale.

Examen antérieur par l'OMS

Le Comité d'experts a procédé à un préexamen de la prégabaline à sa trente-neuvième session (novembre 2017), lors de laquelle il avait recommandé que ce composé fasse l'objet d'un examen critique.

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

La prégabaline inhibe les canaux calciques dépendant du voltage (CCDV) en se fixant sur leur sous-unité alpha-2-delta. Ce mécanisme réduit la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, la noradrénaline et la substance P. Il a été avancé que la prégabaline exerçait ses effets thérapeutiques en réduisant l'activité neuronale des neurones hyperexcités mais sans modifier leur activation normale. On ignore quels sont le ou les mécanismes par lesquels la prégabaline produit des effets euphorisants ou induit une dépendance physique.

Bien qu'elle soit chimiquement analogue à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur, la prégabaline n'a pas d'influence sur l'activité du GABA, que ce soit en agissant sur ses récepteurs ou sur ceux de la benzodiazépine. On a toutefois constaté que la prégabaline produisait des effets analogues à ceux de substances placées sous contrôle, comme les benzodiazépines, qui augmentent l'activité du GABA.

Potentiel dépendogène

On a montré qu'une tolérance aux effets de la prégabaline pouvait apparaître, notamment une tolérance à ses effets euphorisants. Un certain nombre de publications font état d'une dépendance physique liée à la prise de prégabaline chez des sujets humains. Au nombre des symptômes de sevrage qui apparaissent en cas d'arrêt brutal de la prise de ce médicament figurent l'insomnie, les nausées, les migraines, l'anxiété, la transpiration et la diarrhée. Les données actuelles incitent à penser que la fréquence et la gravité des symptômes de sevrage pourraient être liées à la dose et que, par voie de conséquence, les patients qui prennent des doses dépassant la marge thérapeutique sont les plus exposés au risque que représente le sevrage. Aux doses

thérapeutiques, il est possible de réduire les symptômes de sevrage par une réduction graduelle de la dose.

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

Quelques travaux de recherche préclinique utilisant différents modèles (auto-administration ou préférence de place conditionnée) ont mis en évidence les effets renforçateurs de la prégabaline, mais dans leur ensemble, ces résultats sont contradictoires et non concluants.

Lors d'essais cliniques, les patients ont fait état d'euphorie, mais une tolérance à cet effet s'est rapidement manifestée. Les recherches en laboratoire sur des sujets humains sont très limitées et seules des doses relativement faibles de prégabaline ont été testées sur un échantillon de la population générale avec des résultats qui indiquent que la probabilité d'abus est faible. Toutefois, à des doses plus fortes administrées à des buveurs d'alcool ou à des utilisateurs de sédatifs ou d'hypnotiques, le médicament a été jugé équivalent au diazépam, ce qui indique qu'il peut donner lieu à des abus.

Il est plus probable que la prégabaline donne lieu à des abus chez les sujets qui prennent d'autres substances psychoactives (des opioïdes, en particulier) et ces sous-populations sont confrontées à un risque important d'effets indésirables. Les effets indésirables de la prégabaline sont notamment les suivants : sensation de vertiges, troubles de la vue, incoordination motrice, altération de l'attention, somnolence, confusion et affaiblissement des facultés cognitives. D'autres effets nocifs consécutifs à un usage non médical de la prégabaline ont également été signalés, par exemple des idées suicidaires ou l'affaiblissement de l'aptitude à la conduite automobile. Dans un certain nombre de pays, des utilisateurs de la prégabaline ont cherché à faire traiter leur dépendance à cette substance.

Même si la prégabaline est évoquée comme la cause principale de plus de 30 décès par surdosage dûment documentés, le nombre de cas d'intoxication mortelle due uniquement à la prise de prégabaline est très faible et dans la très grande majorité des cas de décès répertoriés, d'autres déprimeurs du système nerveux central, comme des opioïdes ou des benzodiazépines, sont en cause.

Les informations concernant le commerce illicite de la prégabaline sont limitées, mais il existe des preuves de commercialisation illicite par le biais de pharmacies en ligne.

La prégabaline est placée sous contrôle au niveau national dans de nombreux pays de diverses régions du monde.

Utilité thérapeutique

La prégabaline est utilisée, d'une part, pour traiter les douleurs neuropathiques et notamment celles qui sont dues à une neuropathie diabétique périphérique, à une névralgie post-herpétique ou à une fibromyalgie, et d'autre part, pour traiter l'anxiété ou encore comme thérapie d'appoint dans le traitement des crises partielles d'épilepsie. Les indications précises pour lesquelles la prégabaline est autorisée varient d'un pays à l'autre. On l'utilise aussi pour traiter les troubles liés à la consommation de substances psychotropes ou au syndrome de sevrage alcoolique, le syndrome des jambes sans repos (impatiences musculaires) et la migraine.

Recommandation

Le Comité a noté qu'un nombre important de pays étaient de plus en plus préoccupés par les abus de prégabaline. Un certain nombre de cas de dépendance ont été notifiés et les rapports faisant état d'effets indésirables sont en augmentation. S'il est vrai que ces problèmes concernent surtout certains groupes de population qui sont consommateurs de drogues, les données actuellement disponibles au sujet de l'ampleur des problèmes liés à l'abus de prégabaline dans la population générale restent limitées. Le Comité a également noté que l'usage de la prégabaline était autorisé à des fins thérapeutiques pour traiter diverses pathologies, notamment certaines pour lesquelles il existe peu d'options thérapeutiques. Compte tenu de l'insuffisance des informations disponibles au sujet de l'abus de prégabaline, le Comité a formulé la recommandation suivante :

- **Recommandation :** Le Comité recommande de ne pas inscrire la prégabaline (acide (3S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque) à un tableau d'une convention, mais de la maintenir sous la surveillance du Secrétariat de l'OMS.

6.2 Tramadol

Identification de la substance

Le tramadol ((1R*,2R*)-2-[diméthylamino) méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexan-1-ol) est commercialisé sous la forme de chlorhydrate et est disponible sous diverses formes galéniques à prendre par voie orale (comprimés, gélules), sublinguale (gouttes), intranasale, rectale (suppositoires), intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire. Il est également disponible en association avec l'acétaminophène (paracétamol). Les préparations à base de tramadol sont disponibles en formulations à libération immédiate ou prolongée.

Examen antérieur par l'OMS

Le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a envisagé à cinq occasions (en 1992, 2000, 2002, 2006 et 2014) de soumettre le tramadol à un examen critique. Il a procédé à un préexamen à sa trente-neuvième session (novembre 2017), lors de laquelle il a recommandé de soumettre le tramadol à un examen critique lors d'une réunion ultérieure. Le Comité a prié son Secrétariat de rassembler des données complémentaires en vue de cet examen critique, et notamment des informations sur l'ampleur des problèmes liés à une utilisation à mauvais escient de ce produit dans les pays. Le Comité a également souhaité que lui soient transmises des informations relatives à l'usage médical du tramadol, et notamment savoir dans quelle mesure les pays à faible revenu ainsi que les organismes d'aide et de secours ont recours au tramadol, voire dépendent uniquement de ce composé, pour l'analgésie. En réponse à ces demandes, le Secrétariat du Comité a recueilli des informations auprès des États Membres et d'organismes de secours afin de déterminer quelle était l'ampleur de l'usage médical du tramadol et de ses utilisations inappropriées et à quel niveau de contrôle il était soumis.

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

Le tramadol est un analgésique opioïde de faible puissance qui produit des effets de type opioïde principalement dus à son métabolite, l'O-déméthyltramadol. On estime que l'effet antalgique du tramadol est également dû à ses actions sur les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. Les effets indésirables du tramadol s'expliquent par son double mode d'action opioïde et non opioïde ; il s'agit notamment des effets suivants : sensation de vertiges, nausées, constipation et migraines. En cas de surdosage, les symptômes suivants ont été signalés : léthargie, nausées, agitation, hostilité, agressivité, tachycardie, hypertension et autres complications cardiaques et rénales, convulsions et dépression respiratoire. Le syndrome sérotoninergique (ensemble de symptômes, tels que l'élévation de la température corporelle, l'agitation, la confusion, l'hyperréflexie et les tremblements, qui sont liés à de fortes concentrations d'un neurotransmetteur, la sérotonine, et qui peuvent également déboucher sur des convulsions et sur un arrêt respiratoire) est une complication possible de la prise de tramadol en association avec d'autres substances sérotoninergiques. La présence de tramadol a été mise en évidence lors d'un certain nombre de décès. Ce composé est souvent présent aux côtés d'autres substances comme des opioïdes, des benzodiazépines et des antidépresseurs, mais le tramadol a également été la seule substance mise en cause dans certains décès.

Potentiel dépendogène

Les données semblent indiquer que l'apparition d'une dépendance au tramadol est liée à la dose et que l'administration de doses supérieures aux doses thérapeutiques conduit à un profil de dépendance analogue à celui qu'engendrent la morphine et d'autres opioïdes comme l'oxycodone et la méthadone. Il a été fait état d'un nombre considérable de personnes qui cherchent de l'aide pour une dépendance au tramadol. Au nombre des symptômes de sevrage figurent ceux qui sont typiques des opioïdes comme les douleurs, la transpiration, la diarrhée et l'insomnie, ainsi que d'autres symptômes qui ne sont pas habituellement observés avec les opioïdes et qui sont liés à l'activité noradrénergique et sérotoninergique du tramadol comme les hallucinations, la paranoïa, la confusion et les anomalies sensorielles. En cas de prise de faibles doses de tramadol sur une longue période, le risque de dépendance est plus faible.

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

Comme on peut s'y attendre en raison du mode d'action opioïde du tramadol, l'imagerie cérébrale montre que ce composé provoque une activation des circuits cérébraux de la récompense associée à l'abus. Bien que des sujets ayant reçu du tramadol dans des conditions contrôlées l'aient identifié à un opioïde et que le tramadol ait des effets renforçateurs chez les utilisateurs confirmés d'opioïdes, ces effets pourraient être plus faibles que ceux d'opiacés tels que la morphine et partiellement contrebalancés par les effets désagréables du tramadol tels que la transpiration, les tremblements, l'agitation, l'anxiété et l'insomnie.

L'abus et la prise de doses excessives de tramadol, de même que la dépendance vis-à-vis de ce médicament suscitent désormais de sérieuses préoccupations dans les pays de plusieurs régions. Des études épidémiologiques antérieures ont révélé que l'utilisation abusive de ce composé était inférieure à celle d'autres opioïdes, mais selon des informations plus récentes, elle concerne désormais un nombre croissant de personnes, en particulier dans un certain nombre de pays du Moyen-Orient et d'Afrique. Parmi les sources de tramadol figurent le détournement de médicaments ou encore la falsification de médicaments contenant de fortes doses de tramadol. Le nombre de saisies de tramadol faisant l'objet d'un trafic illicite a augmenté de façon spectaculaire ces dernières années, particulièrement dans les pays d'Afrique.

La voie orale a été jusqu'ici le mode prédominant de consommation abusive de tramadol, car elle permet un effet opioïde plus important que les autres voies. Il est peu probable que le tramadol soit utilisé de façon tant soit peu importante par injection. L'utilisation abusive de tramadol est vraisemblablement influencée par des facteurs génétiques, de sorte que certains sujets vont ressentir un effet opioïde beaucoup plus marqué après la prise de tramadol que d'autres. Les facteurs génétiques sont présents à des fréquences différentes dans les différentes populations du monde.

Dans de nombreux pays, le tramadol est placé sous contrôle au niveau national.

Utilité thérapeutique

Le tramadol est utilisé pour traiter les douleurs aiguës ou chroniques d'intensité modérée à forte. Au nombre des pathologies pour lesquelles ce médicament est utilisé figurent l'ostéoarthrite (arthrose), la douleur neuropathique, la lombalgie, les douleurs dues au cancer et les douleurs postopératoires. On l'utilise également pour traiter le syndrome des jambes sans repos ou impatiences musculaires et pour la prise en charge du sevrage des opioïdes. Comme c'est le cas pour le potentiel d'abus, l'efficacité analgésique et la nature des effets indésirables ressentis sont fortement influencées par des facteurs génétiques. Des analyses systématiques de la littérature ont montré que la capacité du tramadol à calmer certaines douleurs chroniques, comme celles qui sont dues à un cancer, est inférieure à celle d'opioïdes forts tels que la morphine, et par ailleurs, la prévalence des effets indésirables est relativement élevée.

Le tramadol est inscrit sur la liste nationale de médicaments essentiels de nombreux pays appartenant à diverses régions, mais il ne figure pas sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels.

En tant qu'analgésique opioïde disponible sous des formes génériques non soumises au contrôle international, le tramadol est largement utilisé dans un grand nombre de pays où les autres opioïdes utilisables pour la prise en charge de la douleur sont d'un accès limité. Il est également beaucoup utilisé, et pour les mêmes raisons, par les organisations internationales d'aide humanitaire dans les situations d'urgence et de crise.

Recommandations

Le Comité s'est dit préoccupé par les preuves de plus en plus nombreuses d'utilisation abusive du tramadol dans un certain nombre de pays appartenant à diverses régions et notamment, par l'abus très répandu de ce médicament dans de nombreux pays à revenu faible à intermédiaire. Tout aussi préoccupante est l'absence évidente d'autres analgésiques que le tramadol dans un certain nombre de pays et dans des situations d'urgence et de crise pour traiter les douleurs d'intensité modérée à forte. Le Comité a indiqué être fermement convaincu que l'ampleur des abus et les risques avérés pour la santé publique liés au tramadol justifiaient d'envisager son inscription à l'un des tableaux des conventions, mais il a recommandé de ne pas le faire pour le moment afin de ne pas gêner l'accès à ce médicament, en particulier dans les pays où le tramadol est sans doute le seul analgésique opioïde disponible ou encore dans les situations de crise où l'accès à d'autres opioïdes est très limité, voire inexistant.

Le Comité a d'autre part instamment prié l'OMS et ses partenaires de s'attaquer en priorité au problème posé par l'accessibilité et la disponibilité tout à fait insuffisantes des antalgiques opioïdes dans les pays à faible revenu. Afin de trouver une solution à la situation de crise dans laquelle se trouvent les pays à faible revenu eu égard au tramadol, l'OMS et ses partenaires sont également vivement invités à mettre à jour et à diffuser leurs lignes directrices pour la prise en charge de la douleur et à apporter leur soutien, tant pour répondre aux besoins particuliers de ces pays sur le plan du renforcement des capacités que pour accompagner leurs initiatives en matière de prévention et de traitement. Le Comité a également recommandé à l'OMS et à ses partenaires d'aider les pays à renforcer leurs moyens et leurs dispositifs réglementaires afin de faire obstacle à l'offre et à l'utilisation de préparations de tramadol falsifiées ou de qualité inférieure.

- **Recommandation :** Le Comité recommande au Secrétariat de l'OMS de continuer à maintenir le tramadol sous surveillance, de poursuivre la collecte d'informations sur l'ampleur des problèmes liés à l'utilisation abusive de ce composé, ainsi que sur son usage médical et d'envisager de le soumettre à un examen lors d'une réunion ultérieure.

7. Cannabis et substances apparentées

Donnant suite à la résolution 52/5 (2009) de la Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND), dans laquelle celle-ci priait l'OMS de lui soumettre un rapport actualisé sur le cannabis (sous réserve de la disponibilité de ressources extrabudgétaires) et à la résolution 50/2 de la CND dans laquelle celle-ci demande à l'OMS d'entreprendre, en consultation avec l'OICS, selon qu'il conviendra, une étude sur le dronabinol et ses stéréoisomères lorsque des renseignements supplémentaires seront disponibles, et reconnaissant que le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance n'a pas encore effectué d'examen officiel du classement du cannabis, l'OMS a entrepris l'examen du classement du cannabis et des substances apparentées.

Au cours de cet examen, le Comité a noté que le cannabis et les substances apparentées étaient classés comme suit en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972, et de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 :

Convention unique sur les stupéfiants de 1961

- *Le cannabis et la résine de cannabis sont inscrits aux tableaux I et IV.*
- *Les extraits et les teintures de cannabis sont inscrits au tableau I.*

Convention sur les substances psychotropes de 1971

- *Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol est inscrit au Tableau II sous la dénomination dronabinol, avec ses variantes stéréochimiques.*
- *Les isomères suivants sont inscrits au tableau I : $\Delta^{6a(10a)}$ - tétrahydrocannabinol, $\Delta^{6a(7)}$ -tétrahydrocannabinol, Δ^7 -tétrahydrocannabinol, Δ^8 -tétrahydrocannabinol, Δ^{10} -tétrahydrocannabinol et $\Delta^{9(11)}$ -tétrahydrocannabinol.*

Le Comité a noté qu'un certain nombre de développements importants s'étaient produits depuis le classement de ces substances. Il importe d'en tenir compte dans toute délibération sur l'inscription à un tableau du cannabis et des substances apparentées. En particulier :

1. Au moment de l'adoption de la Convention unique sur les stupéfiants, le principal principe actif du cannabis n'avait pas été déterminé. Des travaux scientifiques de recherche effectués ultérieurement ont clairement déterminé que le Δ^9 -THC était le principal composé psychoactif.
2. Dans ce contexte, on peut maintenant comprendre que, alors que les principaux principes actifs de l'opium et de la feuille de coca (morphine et cocaïne, respectivement) étaient connus au moment où la Convention de 1961 a été adoptée et étaient inscrits au Tableau I en regard des plantes concernées, les « extraits et teintures de cannabis », dont on pensait qu'ils contenaient le

principe actif du cannabis, ont été inscrits au Tableau I au lieu d'un principe actif connu.

3. À l'origine, il était entendu que le dronabinol ((-)-trans- Δ^9 -THC), stéréoisomère actif du Δ^9 -THC, ne se référait qu'à la forme médicinale de la substance. Ce composé est actuellement inscrit au Tableau II de la Convention de 1971, mais il a été recommandé à plusieurs reprises de modifier ce statut. Dans le cadre des recommandations présentées antérieurement à la Commission des stupéfiants, il était entendu qu'en tant que substance pure, le Δ^9 -THC n'existait que sous cette forme médicinale. Toutefois, en particulier au cours des dix dernières années, une hausse de la consommation de substances illicites préparées à partir de plants de cannabis a été enregistrée. Ces substances contiennent du Δ^9 -THC à divers degrés de pureté, et en particulier son stéréoisomère actif, le (-)-trans- Δ^9 -THC ou dronabinol, dont la pureté peut atteindre 90 %. Ces substances posent plusieurs problèmes pour ce qui du classement actuel :
 - On ignore si ces substances devraient être considérées comme des exemples d'extraits et de teintures (et donc être régies par la Convention de 1961) ou, en particulier lorsque la pureté du Δ^9 -THC est relativement élevée, si elles devraient être considérées comme des formes de Δ^9 -THC (en particulier, son stéréoisomère actif, le dronabinol) et relever ainsi de la Convention de 1971.
 - Cette situation est d'autant plus compliquée que le mode de production de certaines préparations présentant des concentrations élevées de Δ^9 -THC est tel sorte qu'elles ne relèvent pas de la définition d'un extrait ou d'une teinture, tandis que d'autres préparations satisfont clairement aux critères habituels de cette définition. Pour réglementer l'utilisation de ces substances de manière appropriée, il faudrait donc connaître la méthode de production, laquelle ne pourrait être déterminée qu'au moyen d'une analyse chimique complexe et lourde.
 - Bien que les formes fumées de Δ^9 -THC de pureté élevée soient associées à des risques importants pour la santé publique, les formes médicinales de Δ^9 -THC, administrées oralement, n'ont pas été associées aux mêmes risques.
4. Il a été démontré récemment que l'une des substances présente dans les plants de cannabis qui n'a pas de propriétés psychoactives, le cannabidiol, était efficace en tant que médicament contre l'épilepsie infantile résistante aux traitements. Cette substance a été enregistrée comme médicament à cette fin. À sa quarantième session (juin 2018), le Comité a recommandé que le cannabidiol dans sa forme pure ne soit pas placé sous contrôle en vertu des conventions. Toutefois, s'il est obtenu sous forme d'extrait ou de teinture de cannabis (soit la méthode de production de la forme galénique actuellement homologuée), le cannabidiol pourrait être considéré comme une substance placée sous contrôle en vertu de la Convention de 1961. Le Comité a noté que, pendant de nombreuses années, des produits à usage médical qui n'ont pas d'effets psychoactifs, qui ne font pas l'objet d'abus et qui n'entraînent pas de dépendance, ont été dérivés du pavot à opium. Ces produits à usage médical, qui contiennent des substances telles que la noscapine et la papavérine,

ne sont pas régis par les conventions, car les préparations ne contiennent pas de quantités importantes de substances dérivées de l'opium (comme la morphine et la codéine) qui sont contrôlées en vertu de la Convention de 1961. Les produits non psychoactifs issus de la plante de cannabis qui ont des usages médicaux potentiels posent problème, car tous les extraits et teintures de cannabis sont inscrits aux tableaux, qu'ils aient ou non des propriétés psychoactives.

5. Le Comité a noté que la Convention de 1961 excluait expressément de tout contrôle les végétaux du genre *Cannabis* qui sont utilisés à des fins industrielles ou horticoles. Ces plantes, communément connues sous le nom de chanvre, contiennent de très faibles concentrations de Δ^9 -THC. Le Comité a noté qu'au cours des dernières années, il a été possible d'obtenir, grâce à la sélection végétale, du cannabis à très faibles concentrations de Δ^9 -THC, mais qui n'est pas utilisé à des fins industrielles ou horticoles et qui ne serait normalement pas considéré comme du chanvre. Ces variétés font l'objet d'une sélection principalement pour obtenir des concentrations élevées de cannabidiol. L'amélioration de ces plantes a été réalisée aussi bien par des laboratoires pharmaceutiques que par des personnes ne possédant pas de qualifications dans le domaine pharmaceutique ou n'ayant aucun lien avec des laboratoires pharmaceutiques. Ces plantes ont un statut incertain en ce qui concerne les Conventions, en particulier lorsqu'elles n'ont pas été sélectionnées et produites dans le respect des cadres réglementaires internationaux et nationaux.

Le Comité a noté que ces évolutions étaient susceptibles de compliquer l'interprétation du classement actuel du cannabis et des substances apparentées dans les tableaux. Il a décidé d'examiner ces évolutions et de déterminer la meilleure façon d'en tenir compte en faisant en sorte que leur statut soit clairement défini, tout en reconnaissant l'objectif des Conventions, qui est de permettre l'utilisation de drogues à des fins médicales tout en permettant de les contrôler afin de réduire autant que possible les problèmes d'abus et de dépendance.

7.1 Cannabis et résine de cannabis

Identification de la substance

Le cannabis est une plante phanérogame, généralement dioïque (c.-à-d. que chaque plant porte exclusivement des fleurs mâles ou femelles). Il a une odeur caractéristique, qui est principalement due à un mélange de composés volatils, notamment des monoterpènes, des sesquiterpènes et d'autres composés terpéniques.

Les sommités et la résine de cannabis (parfois appelée « haschisch ») sont généralement consommées par inhalation après combustion (c.-à-d. en les fumant).

Dans la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le terme « cannabis » désigne les sommités florifères ou fructifères de la plante de cannabis (à l'exclusion des graines et des feuilles qui ne sont pas accompagnées des sommités) dont la résine n'a pas été extraite.

L'expression « résine de cannabis » désigne la résine séparée, brute ou purifiée, obtenue à partir de la plante de cannabis. Les sécrétions résineuses de la plante

peuvent être recueillies pour obtenir un produit à concentration en Δ^9 -THC plus élevée que celle de l'inflorescence entière. Outre les sécrétions, la résine de cannabis est composée de matériel végétal plus fin et prend la forme d'une poudre collante, pressée ou non, selon la méthode de production.

Examen antérieur par l'OMS

Le cannabis, la résine de cannabis, les extraits et les teintures de cannabis sont regroupés dans le Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Le cannabis et la résine de cannabis sont également inscrits au Tableau IV de cette Convention, qui concerne les substances particulièrement susceptibles de donner lieu à des abus et de produire des effets nocifs, et qui n'ont pas d'avantages thérapeutiques qui compensent ces effets.

Un préexamen du cannabis et de la résine de cannabis a été effectué à sa quarantième session par le Comité d'experts, qui avait alors recommandé que ces substances fassent l'objet d'un examen critique. Auparavant, le cannabis n'avait jamais fait l'objet d'un examen officiel par l'OMS.

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

La consommation de cannabis peut entraîner l'euphorie, une envie spontanée de rire, une volubilité accrue, une distorsion des perceptions sensorielles et du sens du temps, ainsi qu'une diminution de la coordination et de la capacité de jugement.

Le cannabis peut stimuler l'appétit et produire des symptômes tels qu'une sécheresse de la bouche et des vertiges. Une consommation importante de cannabis porte atteinte à certains types de fonctions cognitives telles que l'attention, l'apprentissage et la mémoire.

Potentiel dépendogène

Lors d'études contrôlées en laboratoire, les consommateurs de cannabis expérimentés préfèrent fumer le cannabis et choisissent des doses plus élevées. Les sujets humains peuvent être formés de façon à distinguer facilement la fumée de cannabis de la fumée de placebo. Lors des études en laboratoire, parmi les effets subjectifs autodéclarés associés au cannabis fumé figurent une hausse des « effets de la drogue » tels que « planer » ou « être défoncé », selon la dose. Des effets similaires sont produits par le Δ^9 -THC lorsqu'il est consommé seul, par voie orale ou lorsqu'il est fumé, ce qui indique que ce composé est responsable des effets stimulants de la plante. Il a été démontré, du moins dans certains cas, que le rimonabant, antagoniste du récepteur CB_1 , annulait les effets de l'intoxication par le cannabis.

Les lignes directrices internationales relatives au diagnostic clinique reconnaissent l'existence de la dépendance au cannabis : cette dernière inclut l'apparition de symptômes de sevrage en cas d'abstinence. Il s'agit notamment des symptômes suivants, la plupart des personnes signalant quatre symptômes ou plus : changements d'humeur, irritabilité, propension accrue à la colère, anxiété, état de manque,

agitation, troubles du sommeil, troubles gastro-intestinaux et diminution de l'appétit. Ces symptômes se manifestent généralement dans les un à deux jours suivant l'arrêt de la consommation régulière, atteignent habituellement un pic d'intensité deux à six jours après la dernière utilisation et peuvent durer pendant deux à trois semaines. La consommation régulière de cannabis à faible taux de Δ^9 -THC peut entraîner une dépendance, mais celle de cannabis à taux élevé de Δ^9 -THC est associée à des symptômes de sevrage plus marqués. Environ un consommateur de cannabis sur 10 développe un trouble lié à cette consommation, mais ce chiffre varie selon les études et les pays. Les taux de consommation de cannabis et de troubles liés à la consommation de ce composé diffèrent considérablement d'un pays à l'autre et selon les régions de chaque pays. Les troubles liés à la consommation de cannabis sont plus fréquents chez les personnes de moins de 30 ans.

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

Des études précliniques semblent indiquer qu'il n'existerait pas de dose de cannabis et de résine de cannabis mortelle pour les humains et on ne dispose pas de suffisamment de preuves indiquant que la consommation de cannabis augmente la létalité des surdoses d'autres drogues, telles que les opioïdes. Les effets cardiovasculaires produits par une consommation élevée, tels que la tachycardie et une hausse de la tension artérielle, semblent minimales ou transitoires, et disparaissent à mesure que la tolérance augmente. Certaines études indiquent qu'il pourrait y avoir un lien entre la consommation de cannabis et la crise cardiaque, mais cette corrélation n'est pas assurée.

Il se peut que les jeunes enfants soient particulièrement vulnérables aux effets du cannabis. Selon des études de cas, les jeunes enfants qui ingèrent accidentellement du cannabis peuvent être sujets à une détresse respiratoire ou une tachycardie, ou subir un coma temporaire.

La consommation de cannabis provoque l'euphorie et peut altérer la perception du temps. Certains consommateurs peuvent éprouver de l'anxiété et avoir des réactions de panique. L'intoxication aiguë au cannabis peut précipiter l'occurrence d'un état psychotique de courte durée qui disparaît à mesure que les effets de la drogue s'estompent.

L'intoxication au cannabis peut altérer les fonctions cognitives et avoir des effets tels qu'un déficit de l'attention et de la mémoire à court terme. La consommation de cannabis peut avoir un effet préjudiciable sur la conduite automobile et entraîne un risque faible à modéré d'accidents (20-30 %). Elle a des conséquences négatives sur le temps de réaction, le choix de la voie, la surveillance du compteur de vitesse, la stabilité des mains et du corps ainsi que le temps de freinage, et rend plus probable une réaction inappropriée en cas d'urgence.

En plus des effets aigus du cannabis, sa consommation à long terme a également des conséquences. Chez les jeunes, la consommation de cannabis a été associée à un risque accru d'apparition de troubles psychotiques, bien que la relation soit complexe et susceptible d'être modérée par des facteurs génétiques. Les femmes qui fument du cannabis pendant la grossesse donnent naissance à des bébés dont le poids à la

naissance est, en moyenne, inférieur à celui des bébés des femmes qui n'en fument pas pendant cette période. Selon certains rapports, fumer du cannabis multiplierait par 2,5 le risque de cancer des testicules.

Utilité thérapeutique

Il a été démontré que l'utilisation du cannabis dans le traitement de la perte d'appétit associée au VIH/sida, de la douleur chronique, de la maladie de Crohn, de la neuropathie diabétique, de la douleur neuropathique, de la migraine, de l'algie vasculaire de la face et de la maladie de Parkinson, entraînait aussi bien des résultats positifs qu'une absence d'effet significatif. D'autres données sont nécessaires pour permettre une évaluation complète de l'efficacité du cannabis ; cependant, des études ont montré son utilité potentielle dans une variété d'indications thérapeutiques.

Les préparations à base de cannabis sont actuellement soumises aux mêmes mesures de contrôle que le cannabis en vertu du paragraphe 3 de l'article 2 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Ces préparations sont utilisées pour le contrôle de la spasticité musculaire associée à la sclérose en plaques, qui ne peut pas toujours être contrôlée par d'autres médicaments. Il a également été démontré que certains patients souffrant de douleur chronique étaient soulagés par des préparations à base de cannabis alors que d'autres médicaments disponibles n'avaient pas été efficaces.

Des rapports précliniques indiquent que les cannabinoïdes réduisent la prolifération des cellules cancéreuses, induisant l'apoptose de ces cellules et inhibant la migration des cellules cancéreuses et l'angiogenèse dans de nombreux types de cellules cancéreuses. Il a également été démontré que les cannabinoïdes et la consommation de cannabis avaient des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires chez les animaux de laboratoire et les humains, respectivement. Ces résultats semblent indiquer d'autres applications thérapeutiques possibles pour le cannabis et les cannabinoïdes.

Le cannabis et la résine de cannabis ne figurent ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant.

Recommandation

Dans la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le terme « cannabis » désigne les sommités florifères ou fructifères de la plante de cannabis (à l'exclusion des graines et des feuilles qui ne sont pas accompagnées des sommités) dont la résine n'a pas été extraite et comme résine séparée et l'expression « résine de cannabis » désigne la résine séparée, brute ou purifiée, obtenue à partir de la plante de cannabis. Toute mention du cannabis dans ce qui suit doit être considérée comme se rapportant également à la résine de cannabis. Parmi les nombreux composés présents dans le cannabis, le *delta-9-tétrahydrocannabinol* (Δ^9 -THC) est le principal constituant psychoactif ; le cannabidiol est également présent, mais il n'est pas psychoactif.

La consommation de cannabis provoque des effets indésirables tels que des vertiges, des troubles de la motricité et une altération des fonctions cognitives. En

raison des effets de cette substance sur la motricité et les fonctions cognitives, la consommation de cannabis peut réduire l'aptitude à la conduite automobile. Ces effets indésirables aigus de la consommation de cannabis sont semblables à ceux produits par le Δ^9 -THC lorsqu'il est consommé seul. La consommation de cannabis présente des risques particuliers pour les jeunes enfants (dépression respiratoire, tachycardie ou coma, notamment).

Divers effets indésirables sont associés à la consommation à long terme de cannabis, en particulier un risque accru de troubles mentaux tels que l'anxiété, la dépression et les troubles psychotiques. La consommation régulière et chronique de cannabis pose des problèmes particuliers chez les jeunes du fait de ses effets sur le développement cérébral.

Le cannabis peut causer une dépendance physique chez les personnes qui en consomment quotidiennement ou presque quotidiennement, comme l'indique l'apparition, en cas d'abstinence, de symptômes de sevrage (troubles digestifs, modification de l'appétit, irritabilité, agitation et insomnie). Des ouvrages de référence en matière de diagnostic clinique, tels que la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (DSM-5) et la Dixième Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10), reconnaissent l'existence de la dépendance au cannabis ainsi que celle d'autres troubles liés à la consommation de cette substance.

Le Comité a examiné les informations relatives aux indications thérapeutiques du cannabis, ainsi que les recherches en cours sur ses applications médicales éventuelles. Dans un certain nombre de pays, l'usage du cannabis est autorisé pour le traitement de certains problèmes médicaux tels que les nausées et les vomissements dus à une chimiothérapie, la douleur, les troubles du sommeil et la spasticité provoquée par la sclérose en plaques. Le Comité a admis qu'il existait peu d'éléments d'appréciation scientifiques fiables relatifs à l'usage thérapeutique du cannabis. Cependant, certaines préparations pharmaceutiques de cannabis destinées à la voie orale présentent des avantages sur le plan thérapeutique pour le traitement de pathologies telles que certaines formes d'algies ou d'épilepsie. Les préparations de cannabis se présentent sous la forme de mélanges, solides ou liquides, contenant du cannabis et sont généralement soumises aux mêmes mesures de contrôle que le cannabis et la résine de cannabis conformément au paragraphe 3 de l'article 2 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Le cannabis et la résine de cannabis figurent au Tableau I et au tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Les substances qui sont inscrites à ces deux tableaux sont particulièrement susceptibles de donner lieu à des abus et de produire des effets nocifs ; en outre, leurs usages thérapeutiques sont peu nombreux ou inexistantes. Parmi les autres substances inscrites aux tableaux I et IV figurent les analogues du fentanyl, l'héroïne et d'autres opioïdes considérés comme particulièrement dangereux. La consommation de toutes ces substances est associée à un risque important de décès, ce qui n'est pas le cas pour le cannabis.

Les données qui ont été soumises au Comité n'indiquent pas que le cannabis et la résine de cannabis soient particulièrement susceptibles de produire des effets nocifs semblables à ceux des autres substances inscrites au Tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. De plus, il a été constaté que les préparations de cannabis présentaient un intérêt thérapeutique pour le traitement de la douleur et d'autres pathologies telles que l'épilepsie ou la spasticité liée à la sclérose en plaques, qui ne sont pas toujours maîtrisées par d'autres médicaments. Compte tenu de ce qui précède, il convient de soumettre le cannabis et la résine de cannabis à un niveau de contrôle qui permette d'éviter les effets nocifs liés à leur consommation, sans pour autant limiter leur accessibilité ni entraver les travaux de recherche-développement portant sur les préparations à base de cannabis à usage médical.

Le Comité a conclu que le cannabis et la résine de cannabis ne répondaient pas aux critères d'inscription au Tableau IV.

Le Comité s'est ensuite demandé s'il valait mieux inscrire le cannabis et la résine de cannabis au Tableau I ou au Tableau II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Bien qu'il n'ait pas estimé que le cannabis comporte le même niveau de risque sanitaire que la plupart des autres substances inscrites au Tableau I, le Comité a pris acte de la fréquence élevée et de l'extension au niveau mondial des problèmes de santé publique dus à la consommation de cette substance, aussi a-t-il recommandé de maintenir l'inscription du cannabis et de la résine de cannabis au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

- **Recommandation :** Le Comité recommande de retirer le cannabis et la résine de cannabis du Tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

7.2 Delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ; dronabinol)

Identification de la substance

À ce jour, plus de 500 composés naturels ont été recensés dans la plante de cannabis, y compris des cannabinoïdes (plus de 100 substances chimiques propres à cette plante), des terpénoïdes et des alcaloïdes. On estime que le Δ^9 -THC est le principal produit toxique présent dans *Cannabis sativa*.

On entend par *delta-9-tétrahydrocannabinol* les quatre stéréoisomères suivants :

- (-)-*trans-delta-9-tétrahydrocannabinol* (aussi connu sous le nom de dronabinol) ;
- (+)-*trans-delta-9-tétrahydrocannabinol* ;
- (-)-*cis-delta-9-tétrahydrocannabinol* ;
- (-)-*cis-delta-9-tétrahydrocannabinol*.

Le stéréoisomère (-)-*trans*- Δ^9 -THC est le seul qui soit naturellement présent dans la plante de cannabis et, généralement, le seul qui a été étudié. La dénomination commune internationale de cet isomère est dronabinol. Dans le présent rapport, lorsque l'expression « Δ^9 -THC » est utilisée sans plus de précision, elle se réfère au (-)-*trans*- Δ^9 -THC ou dronabinol. Toute mention d'un autre isomère sera explicitement spécifiée.

À des fins thérapeutiques, le dronabinol se présente sous forme de capsules gélatineuses (Marinol®) pour un usage oral ou comme solution buvable (Syndros®).

Examen antérieur par l'OMS

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et ses variantes stéréochimiques, parmi lesquelles figure le dronabinol ((-)-trans- Δ^9 -THC), sont actuellement inscrits au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. À l'origine, le Δ^9 -THC et ses variantes stéréochimiques avaient été inscrits au Tableau I de la Convention de 1971 au moment de l'adoption de cette dernière.

- En 1989, sur la base de l'examen critique du dronabinol entrepris à sa vingt-sixième session (1988), le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a recommandé que cette substance soit transférée au Tableau II tout en maintenant les autres isomères et variantes stéréochimiques dans le Tableau I. La proposition de l'OMS de transférer le dronabinol au Tableau II a été rejetée par la Commission des stupéfiants à sa onzième session spéciale, en 1990.
- À sa vingt-septième session (1990), le Comité d'experts a procédé à l'examen critique des informations actualisées concernant le Δ^9 -THC. Il a recommandé que le Δ^9 -THC et ses variantes stéréochimiques soient transférés du Tableau I au Tableau II de la Convention de 1971. L'objectif était d'éviter d'établir une distinction entre le Δ^9 -THC et ses variantes stéréochimiques, leur inscription à des tableaux différents, ainsi que d'éventuels problèmes juridiques et médico-légaux. Cette recommandation a été adoptée par la CND à sa trente-quatrième session, en 1991.
- À sa trente-troisième session (2002), le Comité a procédé à un nouvel examen critique du Δ^9 -THC. Il a recommandé que le dronabinol et ses variantes stéréochimiques soient transférés du Tableau II au Tableau IV de la Convention de 1971. Toutefois, aucune autre mesure de la procédure n'a été appliquée, c'est-à-dire que l'OMS n'a pas communiqué officiellement cette recommandation à la CND.
- À sa trente-quatrième session (2006), le Comité d'experts a procédé à l'évaluation d'un examen critique actualisé du dronabinol. Il a conclu que, bien que le dronabinol constitue un risque important pour la santé publique, ce risque est différent de celui lié au cannabis, qui est régi par la Convention de 1961. Il a été estimé que cette substance présentait une utilité thérapeutique modérée et que son utilisation à des fins médicales allait sans doute augmenter en raison des travaux de recherche clinique en cours. Par conséquent, le Comité a recommandé que le dronabinol et ses variantes stéréochimiques soient transférés du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971.
- En mars 2007, à sa cinquantième session, la Commission des stupéfiants a décidé par consensus de ne pas mettre aux voix la recommandation de l'OMS visant à transférer le dronabinol et ses variantes stéréochimiques du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971. En outre, la Commission des stupéfiants a demandé à l'OMS d'entreprendre, en consultation avec l'OICS,

selon qu'il conviendra, pour qu'elle l'examine, une étude sur le dronabinol et ses stéréo-isomères lorsque des renseignements supplémentaires seraient disponibles (décision 50/2 de la CND).

- À sa trente-cinquième session (2012), le Comité d'experts a examiné les recommandations formulées par la Commission des stupéfiants en 2007. Il n'a pas procédé à un examen du dronabinol, mais a réaffirmé la recommandation qu'il avait formulé à sa trente-quatrième session visant à transférer le dronabinol et ses variantes stéréochimiques du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971. Il a décidé que sa décision antérieure relative au dronabinol et à ses variantes stéréochimiques avait lieu d'être, puisqu'il n'avait pas été saisi de nouveaux éléments susceptibles de modifier sensiblement la recommandation concernant le classement de ces substances qu'il avait formulée à sa trente-quatrième session. La Directrice générale de l'OMS a transmis cette recommandation au Secrétaire général de l'ONU en octobre 2012.
- La Commission des stupéfiants a réexaminé la question en mars 2013, à sa cinquante-sixième session. Plusieurs délégations se sont inquiétées du fait que, malgré la recommandation transmise par l'OMS, la Commission n'ait pas encore décidé de procéder à un reclassement du dronabinol et de ses variantes stéréochimiques. Un certain nombre de délégations ont noté qu'elles n'étaient pas en mesure d'appuyer la recommandation de l'OMS concernant le dronabinol, car celle-ci était susceptible d'entraver les efforts visant à prévenir les abus relatifs au cannabis à l'échelle internationale et pourrait faire passer un message confus concernant les risques associés à la consommation de cannabis. Il a été proposé que l'OMS poursuive son examen du dronabinol.
- En mars 2014, sur la base de la recommandation formulée par le Comité d'experts à sa trente-cinquième session (2012), la Commission des stupéfiants a voté contre le transfert du dronabinol et de ses variantes stéréochimiques du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971.
- À sa trente-huitième session (2016), le Comité d'experts a demandé que le Δ^9 -THC fasse l'objet d'un préexamen parallèlement au cannabis et à la résine de cannabis, aux extraits et aux teintures de cannabis, au cannabidiol et aux isomères du THC.
- À sa quarantième session (juin 2018), le Comité d'experts a évalué les pré-examens susmentionnés et a recommandé de procéder à l'examen critique du cannabis, de la résine de cannabis, des extraits et des teintures de cannabis, du Δ^9 -THC et des isomères du THC à sa quarante et unième session (novembre 2018).

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

Chez l'être humain, le Δ^9 -THC a des effets pharmacologiques et subjectifs très semblables à ceux du cannabis. Les consommateurs peuvent ressentir des effets tels que l'euphorie, une envie spontanée de rire et une volubilité accrue. Le Δ^9 -THC augmente l'appétit, provoque une sécheresse de la bouche et des étourdissements

occasionnels et modifie les perceptions visuelles, olfactives et auditives. Le Δ^9 -THC peut causer des déficits cognitifs subtils tels qu'une baisse de l'attention et une altération de la mémoire à court terme. Chez certains consommateurs, des doses plus élevées de Δ^9 -THC sont associées à des symptômes tels que l'anxiété, la panique, la confusion et la désorientation. Le Δ^9 -THC peut également provoquer des troubles psychotiques transitoires chez certains participants en bonne santé.

Le Δ^9 -THC a un potentiel létal très faible. Il a été calculé que, pour un humain de 70 kg, la dose létale serait d'environ 4 g et qu'une telle dose ne serait généralement pas atteinte chez un être humain après consommation par voie orale ou par vaporisation, ou en fumant.

L'exposition aiguë des humains au Δ^9 -THC entraîne une tachycardie ; cependant, une tolérance à ces effets peut se produire, et une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peuvent se produire lors d'expositions ultérieures. Le Δ^9 -THC est un bronchodilatateur. Des études *in vitro* et *in vivo* chez les animaux montrent que des doses élevées de Δ^9 -THC peuvent moduler le système immunitaire de manière complexe, mais aucun effet significatif sur le système immunitaire n'a été démontré dans le cadre de deux études chez l'être humain, dans le cadre desquelles de faibles doses de Δ^9 -THC ont été administrées.

Il a été signalé que le Δ^9 -THC consommé par voie orale entraînait une diminution de la capacité de conduire aussi bien dans les simulateurs que sur la route. Des doses de 10 et 20 mg de Δ^9 -THC ont augmenté l'écart type de la position latérale (indicatif de la perte de contrôle du suivi de la route) et le temps nécessaire pour adapter la vitesse (ce qui indique un allongement du temps de réaction).

Potentiel dépendogène

Chez les modèles animaux, une tolérance marquée aux effets du Δ^9 -THC se développe. Les effets du sevrage spontané suivant l'arrêt de la consommation chronique semblent relativement minimes, mais le sevrage induit par des antagonistes est caractérisé par des signes somatiques manifestes, tels que des tremblements et l'ataxie.

Une tolérance a également été démontrée chez l'être humain et des données montrent, après interruption de la consommation, un syndrome de sevrage pendant une période aussi courte que quatre jours. Les doses de Δ^9 -THC administrées dans le cadre de ces études démontrant le sevrage étaient supérieures à celles utilisées dans les essais cliniques pour des applications thérapeutiques. Le symptôme le plus important lié au sevrage de Δ^9 -THC semble être la perturbation du sommeil.

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

Les produits pharmaceutiques contenant du Δ^9 -THC ne semblent pas donner lieu à des abus. Les préparations pharmaceutiques contenant du Δ^9 -THC administrées par voie orale semblent avoir des propriétés de renforcement faibles chez l'être humain et les taux d'auto-administration sont faibles et variables. Fumer le cannabis est de loin le mode de consommation préféré. Les éléments de preuve concernant l'utilisation de Δ^9 -THC à de fins médicales n'indiquent aucun détournement de la forme galénique à des fins non médicales et aucune preuve d'abus.

Il n'existe pas de données significatives sur les effets de renforcement du Δ^9 -THC pur fumé ou vaporisé chez l'être humain. Toutefois, les préparations (non médicamenteuses) plus récentes de cannabis, principalement sous forme d'extraits, ont une teneur très élevée en Δ^9 -THC, laquelle dépasse parfois 80 %. Ces préparations, y compris l'huile de haschich extraite au butane, sont inhalées après chauffage et vaporisation. Auparavant, les seules préparations de Δ^9 -THC relativement pures étaient médicinales. Le développement de produits Δ^9 -THC à degré de pureté élevé est associé à d'importants risques pour la santé, y compris un risque accru de dépendance.

Utilité thérapeutique

Le Δ^9 -THC (dronabinol) est autorisé dans un certain nombre de pays pour certaines pathologies, telles que l'anorexie avec perte de poids chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou les nausées et les vomissements qui répondent mal aux antiémétiques classiques chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse.

Le Δ^9 -THC a été envisagé pour d'autres pathologies. Par exemple, il a été démontré qu'il permettait, du moins partiellement, de diminuer la douleur neuropathique, de réduire l'anxiété chez les patients souffrant de douleurs chroniques, d'augmenter l'accroissement pondéral chez les patients souffrant d'anorexie mentale, de réduire l'intensité de la douleur et d'augmenter le confort des patients lorsqu'il est administré en tant que complément aux opioïdes pour soulager les douleurs chroniques, de diminuer la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques et d'atténuer les tics (ou d'amorcer une atténuation) chez les personnes atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette.

Le Δ^9 -THC (dronabinol) ne figure ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (vingtième liste) ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant (sixième liste).

Recommandation

La principale substance psychoactive présente dans la plante de cannabis est l'une des quatre variantes stéréochimiques du Δ^9 -THC. Ce composé a des usages thérapeutiques et il est parfois désigné sous le nom de dronabinol, qui est sa dénomination commune internationale. Il figure actuellement au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

À l'époque où la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 a été adoptée, la recherche scientifique n'avait pas encore reconnu le Δ^9 -THC comme étant la principale substance psychoactive du cannabis. Le Δ^9 -THC a été inscrit aux tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 dès la mise en place de cette dernière. Lors de précédents examens effectués par le Comité d'experts de la pharmacodépendance, la variante stéréochimique active du Δ^9 -THC naturellement présente dans le cannabis et connue sous la dénomination de dronabinol, avait été prise en considération sous sa forme synthétique et en tant que préparation pharmaceutique. À la suite d'une recommandation formulée par le Comité à sa

vingt-septième session, le dronabinol a été inscrit au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. La Commission des stupéfiants n'a cependant pas donné suite à une recommandation ultérieure visant à inscrire le dronabinol au Tableau III de cette Convention.

Le Comité a fait remarquer que, s'il est vrai que lors de ces précédents examens, le Δ^9 -THC, et en particulier le dronabinol, sa variante stéréochimique active, avait été pris en considération sous sa forme synthétique et en tant que préparation pharmaceutique, ce composé désignait aussi aujourd'hui le principal constituant psychoactif du cannabis et le principal composé présent dans les produits psychoactifs tirés du cannabis par des moyens illicites. Certains de ces produits ont une teneur en Δ^9 -THC qui peut atteindre 90 %. L'huile de haschich extraite au butane est un exemple de produit illicite d'apparition récente qui est tiré du cannabis, dont le degré de pureté en Δ^9 -THC est élevé, et qui se consomme après chauffage, par inhalation de la vapeur. Sous ces formes à haut degré de pureté obtenues par des moyens illicites, le Δ^9 -THC exerce des effets nocifs, engendre une dépendance et présente un risque toxicomanogène au moins aussi élevé que celui du cannabis, qui figure au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Toute substance susceptible de conduire à des abus et de produire des effets nocifs semblables à ceux d'une substance déjà inscrite à un tableau de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, devrait normalement figurer dans le même tableau que cette dernière. Étant donné que le Δ^9 -THC est susceptible de donner lieu aux mêmes abus que le cannabis et qu'il provoque des effets nocifs similaires, il répond aux critères d'inscription au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Le Comité a reconnu en outre que la cocaïne, principal principe actif présent dans la coca, figurait aux côtés de la feuille de coca dans le Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et que la morphine, principal principe actif de l'opium, figurait dans le même tableau que celui-ci. Faire figurer le Δ^9 -THC, principal principe actif du cannabis, dans le même tableau que le cannabis, s'inscrirait dans la suite logique de cette démarche.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter le dronabinol et ses variantes stéréochimiques (*delta-9-tétrahydrocannabinol*) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Comme indiqué dans la publication intitulée *Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control* (Directives pour l'examen par l'OMS des substances psychoactives aux fins d'un contrôle international) (4), afin de permettre une administration efficace du système international de contrôle, il est préférable d'éviter d'assujettir une substance à plus d'une convention. En conséquence, le Comité a formulé la recommandation suivante :

- **Recommandation :** Le Comité recommande de retirer le dronabinol et ses variantes stéréochimiques (*delta-9-tétrahydrocannabinol*) du Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, sous réserve de l'adoption par la Commission des stupéfiants de la recommandation visant à ajouter ces substances au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Sur la base des demandes formulées par les États Membres et des informations transmises par d'autres organismes des Nations Unies, le Comité a estimé que l'inscription du Δ^9 -THC au même tableau de la même Convention que le cannabis – soit au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 – aiderait considérablement les États Membres à prendre des mesures de contrôle relevant des conventions au niveau national.

7.3 Tétrahydrocannabinol (isomères du THC)

Identification de la substance

Les isomères du THC comprennent six molécules qui sont inscrites au Tableau I de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 avec leurs variantes stéréochimiques. Ces molécules et leurs désignations chimiques sont énumérées au Tableau 1 ci-après. La plupart n'existent qu'à des fins de recherche scientifique ; toutefois, il semble que leur utilisation ne fasse actuellement l'objet d'aucun travail de recherche scientifique. Dans les Tableaux, cette entrée n'inclut pas le *delta*-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol).

Tableau 1.

Molécules de THC et désignation chimique

Molécule	Désignation chimique
<i>delta</i> -6a(10a)-THC	tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d]pyranne ol-1
<i>delta</i> -6a(7)-THC	(9R,10aR) tétrahydro-8,9,10,10a triméthyl-6,6,9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d] pyranne ol-1
<i>delta</i> -7-THC	(6aR,9R,10aR) tétrahydro-6a,9,10,10a triméthyl-6,6,9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d] pyranne ol-1
<i>delta</i> -8-THC	(6aR,10aR) tétrahydro-6a,7,10,10a triméthyl-6,6,9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d]pyranne ol-1
<i>delta</i> -10-THC	tétrahydro-6a,7,8,9 triméthyl-6,6,9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d]pyranne ol-1
<i>delta</i> -9(11)-THC	(6aR,10aR) hexahydro-6a,7,8,9,10,10a diméthyl-6,6 méthylène-9 pentyl-3 6H-dibenzo[b,d]pyranne ol-1

Examen antérieur par l'OMS

Le Comité d'expert a procédé à un préexamen des isomères du THC à sa quarantième session, lors de laquelle il a recommandé que ces substances fassent l'objet d'un examen critique.

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

Le Δ^8 -THC et le $\Delta^{9,11}$ -THC produisent des effets pharmacologiques semblables à ceux du Δ^9 -THC dans certains modèles animaux, alors que le Δ^{10} -THC n'en produit pas. Chez l'être humain, le Δ^8 -THC est actif lorsqu'il est administré par plusieurs voies différentes, par exemple par voie orale et intraveineuse et par inhalation. Chez l'être humain, le $\Delta^{6a,10a}$ -THC a des effets psychoactifs semblables à ceux du Δ^9 -THC, mais il est moins puissant. Le $\Delta^{6a,10a}$ -THC produit également des effets semblables à ceux du Δ^9 -THC lorsqu'il est fumé, mais ces effets sont moins marqués et ont une durée plus courte que ceux du Δ^9 -THC. Aucun des autres isomères n'a été testé chez l'être humain.

Potentiel dépendogène

Il n'existe aucune donnée provenant d'études sur les animaux ou les humains permettant de déterminer la dépendance susceptible d'être causée par ces six isomères du THC. De plus, il n'existe pas d'étude définitive sur le ou les mécanismes d'action de ces isomères. Par conséquent, il n'est pas possible d'extrapoler le potentiel de dépendance possible à partir des connaissances dont on dispose sur ces mécanismes.

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

Les données provenant d'études chez les humains et les animaux concernant leur potentiel d'abus sont, au mieux, rares, voire, pour certains isomères, inexistantes. Il n'est pas possible d'évaluer le potentiel d'abus des isomères sur la base d'un mécanisme d'action clairement établi. Il n'existe aucune preuve d'abus réel (contrairement au potentiel d'abus) pour les isomères étudiés.

Dans les tests de discrimination des drogues effectués sur des animaux, le $\Delta^{9,11}$ -THC s'est substitué au Δ^9 -THC dans la plupart des études et a induit des effets agonistes des récepteurs CB₁ caractéristiques, y compris l'hypomotilité, l'hypothermie, l'antinociception et la catalepsie (test de l'anneau). Le Δ^8 -THC induit des effets agonistes des récepteurs CB₁ caractéristiques et des effets discriminants semblables à ceux du Δ^9 -THC. Ces deux composés étaient moins puissants que le Δ^9 -THC. En revanche, le Δ^{10} -THC n'a pas montré d'effets discriminants semblables au Δ^9 -THC dans un modèle animal.

Les données sur le potentiel d'abus de ces isomères chez l'être humain sont rares. Les deux isomères évalués (Δ^8 -THC et $\Delta^{6a,10a}$ -THC) ont chacun produit des effets subjectifs semblables à ceux du Δ^9 -THC lorsqu'ils ont été administrés par différentes voies.

En résumé, il existe des preuves issues d'études sur des animaux et des humains que le Δ^8 -THC présente un risque toxicomanogène semblable à celui du Δ^9 -THC. Les données sur le risque toxicomanogène sont beaucoup plus rares pour le $\Delta^{9,11}$ -THC et le $\Delta^{6a,10a}$ -THC sur la base de travaux de recherche sur les animaux et les humains, respectivement. Pour le Δ^{10} -THC, les seules données probantes sont négatives et pour les deux autres isomères, il n'existe aucune donnée factuelle.

Utilité thérapeutique

Les six isomères inscrits au Tableau I de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 n'ont aucune application thérapeutique reconnue.

Recommandations

À l'heure actuelle, six isomères du THC figurent au Tableau I de la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Ces six isomères sont semblables, du point de vue chimique, au Δ^9 -THC, qui est actuellement inscrit au Tableau II de cette convention, mais que le Comité a recommandé de retirer de ce tableau et d'ajouter au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Ces six isomères sont semblables, sur le plan chimique, au Δ^9 -THC, mais les données probantes concernant leur risque toxicomanogène et leurs effets toxiques aigus font pratiquement, voire totalement défaut. Il n'existe aucun document indiquant que les isomères du THC figurant au Tableau I de la Convention de 1971 engendrent une dépendance physique, qu'ils font l'objet ou pourraient faire l'objet d'abus et, par voie de conséquence, qu'ils poseraient un problème de santé publique ou de nature sociale. Aucun usage de ces isomères n'a été rapporté, que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire.

Tout en reconnaissant que les éléments d'appréciation disponibles ne permettent pas de démontrer que ces isomères peuvent donner lieu à des abus ou provoquer des effets nocifs semblables à ceux qui sont imputables au Δ^9 -THC, le Comité a noté qu'en raison de l'analogie chimique de chacun de ces six isomères avec le Δ^9 -THC, il était très difficile de différencier du Δ^9 -THC l'un quelconque d'entre eux au moyen des méthodes habituelles de la chimie analytique.

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter le tétrahydrocannabinol (en entendant par-là les six isomères figurant actuellement au Tableau I de la Convention sur les substances psychotropes de 1971) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, sous réserve de l'adoption par la Commission des stupéfiants de la recommandation visant à ajouter le dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol) au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Comme indiqué dans la publication intitulée *Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control* (Directives pour l'examen par l'OMS des substances psychoactives aux fins d'un contrôle international) (4), afin de permettre une administration efficace du système international de contrôle, il est préférable d'éviter d'assujettir une substance à plus d'une convention.

- **Recommandation :** Le Comité recommande de supprimer le tétrahydrocannabinol (en entendant par-là les six isomères figurant actuellement au Tableau I de la Convention sur les substances psychotropes de 1971) de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, sous réserve de l'adoption par la Commission des stupéfiants de la recommandation visant à ajouter le tétrahydrocannabinol au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Le Comité a estimé que l'inscription de ces six isomères au même tableau de la même convention que le Δ^9 -THC faciliterait la mise en œuvre du contrôle international de ce composé, tout en aidant les États Membres à prendre des mesures de contrôle au niveau national.

7.4 Extraits et teintures de cannabis

Identification de la substance

Les extraits et les teintures de cannabis sont des préparations qui ont été extraites des feuilles et des fleurs de *Cannabis sativa*. Il s'agit notamment d'huiles ou de thés de cannabis et de Sativex® (extrait comprenant des quantités à peu près égales de Δ^9 -THC et de cannabidiol). Le cannabis subit un processus d'extraction visant à séparer les composés désirés, tels que les cannabinoïdes, des produits non désirés. Selon le processus de fabrication, les extraits peuvent présenter des différences en ce qui concerne les nuances de couleur, le goût, l'odeur et la consistance, qui peut aller d'une huile fluide à un solide. Il peut également s'agir d'alcool ou de préparations aqueuses.

Les extraits de cannabis peuvent être administrés par diverses voies : sublinguale, orale, inhalation (fumés ou vapotage), rectale, transdermique, etc. En général, par « dosage » des extraits de cannabis, on entend la teneur de la préparation en Δ^9 -THC. Les teintures sont habituellement administrées par voie sublinguale ou ajoutées à des produits comestibles ou à des boissons en vue d'une consommation par voie orale. Les huiles peuvent être incorporées dans des aliments ou des boissons pour consommation par voie orale ou peuvent être vapotées ou inhalées sous forme de « dabs » (inhalation de vapeur provenant d'une préparation chauffée). Le Sativex® se présente sous forme de solution pour pulvérisation buccale.

Huiles

Il est possible de produire des huiles à teneurs en Δ^9 -THC variées. Celles dont la teneur est la plus élevée sont les huiles de haschich extraites au butane et au propane, qui peuvent contenir de 50 à 90 % du principe actif (Δ^9 -THC). Les huiles ayant des teneurs élevées en cannabidiol peuvent également être produites par extraction grâce à différentes méthodes. Certaines huiles, comme l'huile essentielle et l'huile de graines de chanvre, ne contiennent pas de Δ^9 -THC ou de cannabidiol en quantités significatives.

Les extraits d'huile de cannabis peuvent également être incorporés dans une large gamme de produits alimentaires.

Extraits aqueux

Les extraits aqueux de *C. sativa* sont souvent appelés « thé ». L'ajout d'eau bouillante est une méthode simple et probablement l'une des plus anciennes pour préparer un extrait de cannabis en vue d'une administration par voie orale. La quantité de Δ^9 -THC extraite à l'aide de cette méthode est significativement inférieure à ce qui serait obtenu en utilisant d'autres méthodes.

Sativex®

Le Sativex® est un extrait de cannabis unique qui contient, outre d'autres cannabinoïdes mineurs, deux principaux cannabinoïdes à parts quasiment égales (Δ^9 -THC et cannabidiol) et qui est administré sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale approuvée à des fins médicales.

Examen antérieur par l'OMS

Les extraits et les teintures de cannabis figurent au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Le Comité d'expert a procédé à un préexamen des extraits et des teintures de cannabis à sa quarantième session, lors de laquelle il a recommandé qu'ils fassent l'objet d'un examen critique.

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

Les effets produits par les extraits, les teintures, les huiles et les thés de cannabis riches en Δ^9 -THC sont semblables à ceux observés avec le Δ^9 -THC, mais, comme indiqué ci-avant, ils peuvent être plus prononcés et associés à un plus grand risque d'effets indésirables, tels que les effets cardiovasculaires, lors de l'inhalation d'extraits ayant des teneurs élevées en Δ^9 -THC.

Les effets indésirables les plus courants du Sativex® sont des étourdissements légers à modérés et la fatigue. Des effets indésirables transitoires, tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, la désorientation, la dépression, l'euphorie, les réactions psychotiques transitoires et la dissociation ont également été signalés.

Potentiel dépendogène

Le composé psychoactif (Δ^9 -THC) présent dans la plupart des extraits aurait un potentiel dépendogène, tel que le démontrent de nombreuses études sur les animaux et les humains. Il est prouvé que l'utilisation régulière de certains extraits de cannabis ayant des teneurs élevées en Δ^9 -THC, comme l'huile de haschich extraite au butane, augmente la probabilité et la gravité de la dépendance.

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

On dispose de peu de données épidémiologiques sur l'étendue de la consommation d'extraits de cannabis. Les données disponibles semblent indiquer que les extraits sous forme d'huile ou de cire contenant des taux élevés de Δ^9 -THC sont utilisés par une minorité de consommateurs de cannabis. Cependant, ce taux pourrait augmenter et la consommation de tels extraits semble être associée à des niveaux plus élevés de dépendance physique au cannabis.

Les données toxicologiques relatives aux extraits, aux teintures, aux huiles et aux thés de cannabis sont également rares. La toxicité des extraits, des teintures,

des huiles et des thés de cannabis riches en Δ^9 -THC est semblable à celle du Δ^9 -THC. Cependant, comme indiqué plus haut, les effets peuvent être plus prononcés et associés à un plus grand risque d'effets indésirables, lors de l'inhalation d'extraits ayant des teneurs élevées en Δ^9 -THC.

Selon la méthode de production utilisée, les extraits de cannabis peuvent contenir des solvants résiduels (naphta, isopropanol, acétone, hexane, alcool éthylique ou butane), qui sont nocifs s'ils sont ingérés par le consommateur et peuvent causer de graves brûlures lorsqu'ils sont enflammés. Certains extraits contiennent des contaminants tels que les pesticides. Les fluidifiants tels que le propylène glycol et le polyéthylène glycol 400 (utilisé pour fluidifier l'écoulement des huiles de cannabis visqueuses provenant des cartouches de vapotage) peuvent libérer des concentrations élevées d'acétaldéhyde et de formaldéhyde, qui sont toxiques, lorsqu'ils sont chauffés dans certains appareils. En outre, les terpènes peuvent être convertis, par dégradation, en méthacroléine et en benzène, produits toxiques respectivement irritant et cancérigène.

D'après les informations disponibles, la consommation de ces composés par inhalation (vapotage) ou en fumant produit des effets psychoactifs rapides. Cependant, le risque toxicomanogène associé aux extraits de cannabis très concentrés consommés par vaporisation n'a pas été étudié chez l'être humain.

Un essai clinique visant à évaluer le risque toxicomanogène associé au Sativex® chez les personnes consommant du cannabis à des fins récréatives a montré que des doses élevées de Δ^9 -THC entraînait des effets cannabiques, lesquels étaient absents à des doses plus faibles. Aucun abus n'a été signalé dans le cadre de la surveillance post-commercialisation du Sativex®. Cependant, l'euphorie a été signalée comme effet indésirable du Sativex®.

Utilité thérapeutique

Le Sativex® a obtenu des autorisations de mise sur le marché pour le traitement de la spasticité due à la sclérose en plaques dans plusieurs pays, et pour le traitement des douleurs neuropathiques associées à la sclérose en plaques et les douleurs chroniques liées au cancer. Le Sativex® fait l'objet d'études pour un certain nombre d'autres indications, y compris, sans s'y limiter, les troubles anxieux, les troubles liés à la consommation de cannabis, les troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité, la dépression et les troubles du sommeil.

Les extraits et les teintures de cannabis ne figurent ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (vingtième liste) ni sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant (sixième liste).

Recommandations

Les extraits et les teintures de cannabis sont des préparations qui sont obtenues en ajoutant un solvant à du cannabis et qui figurent actuellement au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Il s'agit notamment de préparations médicales constituées, par exemple, d'un mélange à parts égales de delta-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol ; Δ^9 -THC) et de cannabidiol ou de préparations

non médicales à forte teneur en Δ^9 -THC, comme l'huile de cannabis extraite au butane. Alors que les extraits et teintures à usage médical sont administrés par voie orale, ceux qui ne sont pas à usage médical, comme l'huile de cannabis extraite au butane, sont généralement inhalés après vaporisation. Il existe également des extraits sans effets psychoactifs qui contiennent du cannabidiol.

Le Comité a reconnu que l'expression « Extraits et teintures de cannabis », telle quelle figure dans la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, désigne ces diverses préparations, dont certaines sont dotées de propriétés psychoactives et d'autres non. Il a également estimé que la variabilité des propriétés psychoactives de ces préparations résultait principalement de leur teneur variable en Δ^9 -THC, lequel est actuellement soumis à la Convention sur les substances psychotropes de 1971, et que certains extraits et teintures de cannabis dépourvus de propriétés psychoactives, y compris ceux qui contiennent principalement du cannabidiol, avaient des applications thérapeutiques prometteuses.

Selon la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, les préparations sont définies comme des mélanges, solides ou liquides, contenant une substance inscrite aux Tableaux I ou II et sont généralement soumises aux mêmes mesures de contrôle que cette dernière. Le Comité a constaté que, d'après cette définition, la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 pouvait s'appliquer à tous les produits qui entrent dans la catégorie des « extraits et teintures » de cannabis en tant que « préparations » de cannabis et également, au cas où sa recommandation de transférer le dronabinol au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 était acceptée, en tant que « préparations » de dronabinol et de ses variantes stéréochimiques.

- **Recommandation :** Le Comité recommande de supprimer les « extraits et teintures de cannabis » du Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Le Comité a reconnu que le fait que des préparations différentes ayant une teneur variée en Δ^9 -THC relèvent de la même entrée (« extrait et teintures ») du même tableau était un obstacle pour les autorités chargées de mettre en œuvre des mesures de contrôle dans leurs pays respectifs.

7.5 Préparations contenant du cannabidiol

À sa quarantième session, le Comité d'experts de la pharmacodépendance a analysé un examen critique consacré au cannabidiol et a recommandé que les préparations considérées comme du cannabidiol pur ne soient pas inscrites aux tableaux des Conventions internationales relatives au contrôle des drogues. Le cannabidiol est présent dans le cannabis et la résine de cannabis, mais il est dépourvu de propriétés psychoactives, il ne peut donner lieu à des abus et son potentiel dépendogène est nul. Il n'a pas non plus d'effets nocifs significatifs. Il a été montré que le cannabidiol permettait une prise en charge efficace de certains troubles épileptiques de l'enfant résistants au traitement. Son utilisation à cette fin a été autorisée aux États-Unis en 2018 et son autorisation est actuellement à l'étude dans l'Union européenne.

- Le cannabidiol peut être obtenu par synthèse chimique ou préparé à partir de la plante de cannabis. Une forme galénique, l'Epidiolex®, obtenue à partir de la plante, a été autorisée. Le Comité a noté que les médicaments dépourvus d'effets psychoactifs qui sont produits à partir de la plante de cannabis contiennent des traces de Δ^9 -THC (dronabinol). La préparation à base de cannabidiol dont la mise sur le marché a été autorisée pour le traitement de l'épilepsie de l'enfant, à savoir l'Epidiolex®, ne contient pas plus de 0,15 % en poids de Δ^9 -THC et ne produit aucun effet révélateur d'un risque d'abus ou d'un potentiel dépendogène. Conformément à la recommandation qu'il a formulée à sa quarantième session visant à ne pas soumettre au contrôle les préparations considérées comme du cannabidiol à l'état pur, le Comité a reconnu que des traces de Δ^9 -THC pouvaient être présentes dans ces préparations, par exemple à raison de 0,15 % dans l'Epidiolex®, et qu'en outre, leur analyse chimique en vue de déterminer des teneurs en Δ^9 -THC avec une précision de l'ordre de 0,15 % risquait de se révéler difficile pour certains États Membres. Il a estimé que les capacités nationales actuelles permettaient de déterminer des traces de Δ^9 -THC avec une précision allant jusqu'à 0,2 %.
- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter la note de bas de page suivante au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 : « Les préparations contenant principalement du cannabidiol et au plus 0,2 % de *delta*-9-tétrahydrocannabinol ne sont pas placées sous contrôle international ».

Le Comité a noté que le recours aux notes de bas de page dans les Tableaux avait déjà été utilisé pour le lévométhorphanol et le lévorphanol, dont les variantes stéréochimiques, le dextrométhorphanol et le dextrorphanol, seraient normalement soumises au même niveau de contrôle en vertu du Tableau I de la Convention de 1961. Étant donné que ces substances ne sont pas susceptibles de donner lieu à des abus ou de produire une dépendance et qu'elles sont utilisées à des fins médicales, une note de bas de page a été utilisée pour indiquer que le dextrométhorphanol et le dextrorphanol ne sont pas sous contrôle international.

7.6 Préparations pharmaceutiques à base de cannabis et de *delta*-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol)

Il existe actuellement deux types de médicaments homologués qui contiennent du *delta*-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ; dronabinol). Le premier est une préparation à base de cannabis qui contient à la fois du Δ^9 -THC psychoactif et du cannabidiol non psychoactif en concentrations approximativement égales (Sativex®). Il est utilisé pour le traitement de la spasticité et des douleurs neuropathiques dues à la sclérose en plaques et des douleurs chroniques liées au cancer.

Le second ne contient que du Δ^9 -THC en tant que principe actif. On l'utilise pour traiter l'anorexie avec perte de poids chez les patients souffrant du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou les nausées et les vomissements qui répondent mal aux antiémétiques classiques chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse. Les médicaments actuellement autorisés dont le Δ^9 -THC est le seul principe actif (par exemple, le Marinol® ou le Syndros®) utilisent la forme synthétique de ce composé, mais il n'est pas exclu qu'à l'avenir, des médicaments contenant une quantité équivalente de Δ^9 -THC puissent être préparés à partir du cannabis. Il n'y a aucune différence entre les effets thérapeutiques ou indésirables du Δ^9 -THC de synthèse et ceux du Δ^9 -THC extrait de la plante de cannabis. Ces médicaments sont tous pris par voie orale et sont autorisés dans un certain nombre de pays.

D'après les données disponibles sur leur usage, ces médicaments contenant du Δ^9 -THC ne sont pas associés à des problèmes d'abus ou de dépendance et ne sont pas détournés à des fins non médicales.

Le Comité a reconnu que ces préparations étaient présentées sous des formes galéniques qui ne devraient vraisemblablement pas en permettre l'abus et il n'y a d'ailleurs aucune preuve d'abus ou d'effets nocifs d'une ampleur qui justifierait de soumettre des préparations à base de cannabis comme le Sativex® au niveau actuel de contrôle correspondant au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, ni de soumettre les préparations contenant du *delta*-9-tétrahydrocannabinol de synthèse comme le Marinol® ou le Syndros®, par exemple, au niveau de contrôle correspondant au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1961.

Afin de ne pas entraver l'accès à ces médicaments et compte tenu du paragraphe 4 de l'article 3 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le Comité a formulé la recommandation suivante :

- **Recommandation :** Le Comité recommande d'ajouter au Tableau III de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 les préparations contenant du *delta*-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol) produites par synthèse chimique ou à partir du cannabis, auxquelles sont ajoutés un ou plusieurs ingrédients pour former des préparations pharmaceutiques dont on ne peut pas extraire le *delta*-9-tétrahydrocannabinol (dronabinol) par des moyens facilement accessibles ou avec un rendement suffisant pour constituer un risque pour la santé publique.

Remerciements

La session a été organisée par le Secrétariat du Comité d'experts de la pharmacodépendance, au sein du Groupe Accès aux médicaments, vaccins et produits pharmaceutiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), à Genève (Suisse). Tous les documents techniques ont été élaborés sous la direction générale de Mariângela Simão, Gilles Forte, Suzanne Hill, Dilkushi Poovendran et Wil de Zwart. Un soutien administratif a été apporté par Afrah Vogel, Christine Berling et Yosr Arfa.

L'OMS remercie les personnes suivantes de leur contribution à l'élaboration de ce rapport technique :

Kim Wolff, King's College London, Angleterre ; Simon Brandt, Université John Moores de Liverpool, Angleterre ; Sandra Comer, Université Columbia, États-Unis d'Amérique ; Mayyada al Wazaify, Université de Jordanie, Jordanie ; Jenny Wiley, RTI International, États-Unis d'Amérique ; Ellen Walker, Université Temple, États-Unis d'Amérique.

Jonathon Arnold, Université de Sydney, Australie ; Susanna Babalonis, Université du Kentucky, États-Unis d'Amérique ; Brock Bakewell, Université Thomas Jefferson, États-Unis d'Amérique ; Giuseppe Cannazza, Université de Modène et Reggio Emilia, Italie ; Cinzia Citti, Université de Modène et Reggio Emilia, Italie ; Haya Fernandez, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Omer S.M. Hasan, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Kevin P. Hill, Harvard Medical School, États-Unis d'Amérique ; Jakob Manthey, Institut de psychologie clinique et de psychothérapie, Allemagne ; Astrid Otto, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Charles V. Pollack, Université Thomas Jefferson, États-Unis d'Amérique ; Charlotte Probst, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Jurgen Rehm, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Julian Sauer, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Judith Spahr, Université Thomas Jefferson, États-Unis d'Amérique ; Vidhi Thakkar, Centre de toxicomanie et de santé mentale, Canada ; Sharon Walsh, Université du Kentucky, États-Unis d'Amérique ; Jenny Wiley, RTI International, États-Unis d'Amérique.

La révision technique a été assurée par Susan Kaplan.

Références bibliographiques

1. Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf).
2. Convention sur les substances psychotropes de 1971 (https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_fr.pdf).
3. Règlement applicable aux tableaux et comités d'experts : Rapport du Secrétariat. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1998 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81695/fe21.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).
4. Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2010 (en anglais) (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/GLS_WHORev_PsychoactSubst_IntC_2010.pdf).
5. Dictionnaire multilingue des stupéfiants et des substances psychotropes placés sous contrôle international. Vienne : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/multilingual-dictionary-of-narcotic-drugs-and-psychoactive-substances-under-international-control.html>).
6. Clandestine manufacture of substances under international control. Vienne : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (en anglais) (https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/ clandestine-manufacture-of-substances-under-international-control_new.html).
7. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Vienne : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime ; 2017 (en anglais) (https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Fentanyl.pdf).
8. Directives sur l'utilisation des dispositifs Raman portables pour l'identification sur le terrain de produits saisis. Vienne : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (https://www.unodc.org/documents/scientific/SCITEC-26_Guidelines_on_Raman_Handheld_Field_Identification_Devices-F.pdf).

BIBLIOGRAPHIE OMS THÉMATIQUE

The Public Health Dimension of the World Drug Problem: How WHO works to prevent drug misuse, reduce harm and improve safe access to medicines.

Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.02). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO (12 pages).

WHO Expert Committee on Drug Dependence

Fortieth report (en anglais)

OMS Série de rapports techniques, N° 1013, 2018, ISBN 978-92-4-121022-5 (60 pages) (en anglais).

WHO Expert Committee on Drug Dependence

Thirty-ninth report

OMS, Série de rapports techniques, N° 1009, 2018, ISBN 978-92-4-121018-8 (48 pages) (en anglais).

The Selection and Use of Essential Medicines

Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children) (en anglais)

OMS, Série de rapports techniques, N° 1006, 2017, ISBN 978 92 4 121015 7 (604 pages).

WHO Expert Committee on Drug Dependence

Thirty-eighth report

OMS, Série de rapports techniques, N° 1005, 2017, ISBN 978 92 4 1210140 (44 pages) (en anglais).

WHO Expert Committee on Drug Dependence

Thirty-seventh report

OMS, Série de rapports techniques, N° 998, 2016, ISBN 978 92 4 120998 4 (34 pages) (en anglais).

WHO Expert Committee on Drug Dependence

Thirty-sixth report

OMS, Série de rapports techniques, N° 991, 2015, ISBN 978 92 4 120991 5 (62 pages) (en anglais).

Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance

Trente-cinquième rapport

OMS, Série de rapports techniques, n° 973, 2012, ISBN 978 92 4 220973 0 (31 pages).

Assurer l'équilibre dans les politiques nationales relatives aux substances sous contrôle : orientation pour la disponibilité et l'accessibilité des médicaments sous contrôle.

Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011, ISBN 978 92 4 256417 4 (86 pages).

Persisting pain in children package: WHO guidelines on pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses

Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011, ISBN 978 92 4 154812 0 (229 pages).

Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence

Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009, ISBN 978 92 4 154754 3 (129 pages).

Le présent rapport contient les recommandations formulées par le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance à sa quarante et unième session. Le Comité d'experts est chargé de l'évaluation des substances psychoactives en vue de leur éventuel classement en vertu des Conventions internationales relatives au contrôle des drogues. Il passe en revue, pour chaque substance, l'utilité thérapeutique et le risque d'abus et de dépendance, ainsi que les conséquences négatives sur la santé publique et d'un point de vue social. Il recommande au Directeur général de l'OMS de classer ou de modifier le classement d'une substance. Le Directeur général communique, selon que de besoin, les recommandations au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies, qui transmet à son tour ces avis à la Commission des stupéfiants.

Le présent rapport fait la synthèse des conclusions de la quarante et unième session du Comité, au cours de laquelle ce dernier a examiné 16 substances et formulé des recommandations. Il contient également des informations actualisées provenant d'organismes internationaux œuvrant dans le domaine des substances sous contrôle.

