



Conseil économique et social

Distr. GÉNÉRALE
18 février 1999

FRANÇAIS
Original: ANGLAIS

Commission des stupéfiants

Quarante-deuxième session

Vienne, 16-25 mars 1999

Point 9 a) de l'ordre du jour provisoire*

**Mise en œuvre des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues:
modifications dans la portée du contrôle des substances**

Modifications dans la portée du contrôle des substances

Rapport du Secrétaire général

Table des matières

	<i>Paragraphes</i>	<i>Page</i>
I. Examen de notifications recommandant l'inscription de substances à un Tableau de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972	1-4	2
Inscription de la dihydroétophrine et du rémifentanil au Tableau I	1-4	2
II. Notifications recommandant l'inscription de substances à un Tableau ou la modification des Tableaux de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes	5-23	2
A. Proposition du Gouvernement espagnol visant à amender les Tableaux I et II en ce qui concerne, notamment, l'inscription d'isomères, d'esters et d'éthers, ainsi que des sels de ces esters, éthers et isomères	5-13	2
B. Inclusion de la <i>l</i> -éphédrine et du racémate <i>d,l</i> -éphédrine au Tableau IV	14-23	6

Annexes

I. Note verbale datée du 30 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant la dihydroétophrine et le rémifentanil	8
II. Note verbale datée du 28 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant la proposition du Gouvernement espagnol	12
III. Note verbale datée du 30 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant l'inscription de l'éphédrine (<i>l</i> -éphédrine et racémate) au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes	15

*E/CN.7/1999/1.

I. Examen de notifications recommandant l'inscription de substances à un Tableau de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972

Inscription de la dihydroétorphine et du rémifentanil au Tableau I

1. Conformément aux paragraphes 1 et 3 iii) de l'article 3 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961¹ et de cette Convention telle que modifiée par le Protocole de 1972², le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a notifié le Secrétaire général, par une note datée du 30 septembre 1998, que l'OMS était d'avis que deux substances, la 7,8-dihydro-7- α [1-(R)-hydroxy-1-méthylbutyl]-6,14-*endo*-éthanotétrahydrooripavine (également connue sous le nom de dihydroétorphine) et le méthyl ester de l'acide carboxylique 1-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-(phénylpropionylamino)-pipéridine-4 (également connu sous le nom de rémifentanil), devraient être inscrites au Tableau I de cette Convention. Le texte de ces notifications ainsi que les éléments justificatifs cités à l'appui des recommandations contenues dans le rapport de la trente et unième session du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance, tenue du 23 au 26 juin 1998, qui a examiné ces deux substances en vue, notamment, d'un éventuel contrôle international sont reproduits à l'annexe I au présent document.

2. Conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 3 de la Convention de 1961, le Secrétaire général a transmis à tous les gouvernements, par une note datée du 11 novembre 1998, les textes de la notification. Au 15 février 1999, 10 gouvernements avaient répondu à cette note. Les Gouvernements britannique, chinois, espagnol, italien, japonais, mexicain, néerlandais et tunisien ont souscrit ou n'ont émis aucune objection à la recommandation faite par l'OMS d'inscrire les substances connues sous les noms de dihydroétorphine et de rémifentanil au Tableau I de la Convention de 1961. Le Gouvernement bulgare s'est déclaré favorable à l'inscription de la substance connue sous le nom de rémifentanil au Tableau I.

3. La Commission des stupéfiants sera saisie, conformément au paragraphe 3 iii) de l'article 3 de la Convention de 1961, des notifications du Directeur général de l'OMS. Le texte du paragraphe 3 iii) de l'article 3 est le suivant:

“Si l'Organisation mondiale de la santé constate que cette substance peut donner lieu à des abus analogues et produire des effets nocifs analogues à ceux des stupéfiants du Tableau I ou du Tableau II, ou qu'elle est transformable en un stupéfiant, elle en avisera la Commission, et celle-ci pourra alors décider, selon la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé, que cette substance sera inscrite au Tableau I ou au Tableau II.”

4. La Commission devra donc décider si elle souhaite ou non inclure la 7,8-dihydro-7- α [1-(R)-hydroxy-1-méthylbutyl]-6,14-*endo*-éthanotétrahydrooripavine (également connue sous le nom de dihydroétorphine) et le méthyl ester de l'acide carboxylique 1-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-(phénylpropionylamino)-pipéridine-4 (également connu sous le nom de rémifentanil) au Tableau I de la Convention de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972 ou, à défaut, de toute autre action appropriée.

II. Notifications recommandant l'inscription de substances à un Tableau ou la modification des Tableaux de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes

A. Proposition du Gouvernement espagnol visant à amender les Tableaux I et II en ce qui concerne, notamment, l'inscription d'isomères, d'esters et d'éthers, ainsi que des sels de ces esters, éthers et isomères

5. En application du paragraphe 1 de l'article 2 de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes³, le Gouvernement espagnol a informé le Secrétaire général qu'à son avis, les Tableaux I et II de la Convention de 1971 devraient être modifiés de manière à inclure:

a) Les isomères des substances inscrites à ces Tableaux, sauf exception expresse, toutes les fois que l'existence de ces isomères est possible;

b) Les esters et les éthers des substances inscrites à ces Tableaux, à moins qu'ils ne figurent dans un autre Tableau, toutes les fois que l'existence de ces esters ou de ces éthers est possible;

c) Les sels de ces esters, éthers et isomères, dans les conditions indiquées ci-dessus, toutes les fois que la formation de ces sels est possible;

d) Une substance résultant de la modification de la structure chimique d'une substance déjà inscrite au Tableau I ou au Tableau II et ayant des effets pharmacologiques analogues à ceux de la substance d'origine.

6. En application du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971, le Secrétaire général a transmis à tous les gouvernements, par une note verbale datée du 28 mai 1997, la notification reçue du Gouvernement espagnol. Le Secrétaire général a également transmis une copie de cette notification à l'OMS, conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention, afin que le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance l'examine à sa trente et unième session, en 1998.

7. Conformément aux dispositions du paragraphe 4 de l'article 2 de la Convention de 1971, l'OMS a communiqué au Secrétaire général, par une note datée du 30 septembre 1998, ses évaluations et ses recommandations concernant la proposition du Gouvernement espagnol. Ces recommandations sont libellées comme suit:

a) L'OMS ne recommande pas de modifier les Tableaux I et II de la Convention de 1971, afin d'étendre les contrôles internationaux collectivement aux esters, éthers et analogues de substances soumises à contrôle;

b) Pour ce qui est des isomères, l'OMS recommande que l'on ajoute une phrase pour les substances inscrites au Tableau I de la Convention de 1971. Cette phrase se lirait comme suit:

“Les stéréo-isomères des substances psychotropes inscrites au Tableau, sauf exception expresse, dans tous les cas où ces stéréo-isomères peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée dans ce Tableau”;

c) Pour ce qui est des stéréo-isomères des substances inscrites aux Tableaux II, III et IV de la Convention de 1971, l'OMS recommande que l'Organe international de contrôle des stupéfiants, en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé, élabore des

principes d'interprétation, afin d'éliminer toute confusion résultant des incohérences qui existent dans les désignations figurant actuellement dans les Tableaux de la Convention de 1971.

8. Conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971, le Secrétaire général a communiqué à tous les gouvernements les évaluations et recommandations de l'OMS reproduites à l'annexe II au présent document, par une note datée du 11 novembre 1998. Au 15 février 1999, en réponse à cette note, 18 gouvernements avaient communiqué leurs observations sur les recommandations faites par l'OMS en réponse à la proposition faite par le Gouvernement espagnol. La fabrication, le traitement, la commercialisation, l'importation et l'exportation d'esters, d'éthers et d'analogues de substances inscrites aux Tableaux I et II de la Convention de 1971 sont interdits en Bulgarie. Les Gouvernements bulgare, tunisien et turc se sont déclarés favorables à la proposition du Gouvernement espagnol. Les Gouvernements chinois, finlandais, italien, japonais et suisse se sont déclarés opposés à cette proposition et ont appuyé les recommandations faites par l'OMS concernant la proposition du Gouvernement espagnol. Le Gouvernement chinois a indiqué qu'il n'était pas souhaitable d'étendre les contrôles collectivement aux isomères, esters, éthers et analogues de substances psychotropes déjà inscrites aux Tableaux I et II de la Convention de 1971, car ils ne présentaient pas tous la même aptitude à engendrer la dépendance et la même tendance à faire l'objet d'abus. Le Gouvernement thaïlandais ne s'est pas opposé à ce que l'on étende le contrôle international collectivement aux isomères, esters, et éthers de substances visées par la proposition espagnole, car elles étaient déjà soumises à un contrôle en Thaïlande. L'inscription de composés chimiques résultant de la modification de substances déjà inscrites aux Tableaux I et II devrait s'effectuer de manière sélective. Le Gouvernement indien a indiqué qu'il n'existait aucun abus connu d'isomères, d'éthers, d'esters, de sels ou de toute autre substance résultant de modifications de la structure chimique de substances inscrites aux Tableaux I et II. Ces substances ne posaient pas de problèmes importants de santé publique.

9. Pour ce qui est des isomères, le Gouvernement chinois a appuyé la proposition de l'OMS visant à ajouter une phrase pour les substances inscrites au Tableau I. La phrase modifiée se lirait comme suit:

“Les stéréo-isomères des substances psychotropes inscrites au Tableau, sauf exception

expresse, dans tous les cas où ces stéréo-isomères peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée *dans ce Tableau*.”

Le Gouvernement britannique s’est également déclaré favorable à la phrase contenant les mots “dans ce Tableau” ajoutée à la fin de la phrase proposée par l’OMS. Les stéréo-isomères des substances inscrites au Tableau I sont déjà soumis à contrôle en vertu de la législation britannique relative aux drogues.

10. Le Gouvernement espagnol a présenté, en réponse à la note du Secrétaire général, le texte suivant:

“Une tendance qui se fait jour en Europe et plus particulièrement en Espagne, en ce qui concerne les drogues dites ‘synthétiques’, est l’apparition régulière, sur le marché des drogues illicites, de substances déjà inscrites aux Tableaux de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes, mais ayant une structure moléculaire modifiée, phénomène qui confronte les autorités judiciaires et les experts de médecine légale à une faille juridique permettant aux trafiquants de drogues de poursuivre leur activité en toute impunité, et qui place la communauté médicale dans une situation d’incertitude.

Pour cette raison, l’Espagne prie instamment l’Organisation des Nations Unies de prendre une décision concernant l’inscription, aux Tableaux des substances placées sous contrôle, de toute structure moléculaire modifiée de substances déjà placées sous contrôle international (différents sels, différents isomères, modifications impliquant l’ajout ou le retrait de radicaux chimiques et, en règle générale, toute altération dont les effets sont analogues à ceux produits par les drogues classiques faisant l’objet d’abus se situant dans la catégorie des substances “synthétiques”).

L’inclusion de cet amendement présenté par l’Espagne permettrait de prendre en compte sur le plan juridique, à l’échelon international, ces substances modifiées, de réaliser des études biomédicales et de médecine légale spécifiques, et d’envisager avec souplesse la coordination des activités internationales visant à freiner les changements qui s’opèrent en permanence sur le marché des drogues illicites en fonction des variations de l’offre et de la demande.

Une telle mesure devrait être prise à l’échelon mondial afin de prévenir l’exportation de ces substances synthétiques modifiées de pays dotés de

systèmes législatifs plus solides vers des pays dont le régime juridique est plus faible et qui sont donc plus vulnérables.

Pour ce qui est des isomères, l’Espagne insiste pour que l’on envisage d’inclure tous les types d’isomérisme – isomérisme optique (stéréo-isomères), isomérisme positionnel (mêmes radicaux, mais dans différentes positions), etc. –, car cette approche engloberait toutes les possibilités chimiques offertes par la modification isomérique.

Enfin, l’Espagne considère l’inclusion de cet amendement dans la Convention de 1971 comme une étape importante qui placerait la communauté internationale dans une position avantageuse en ce qui concerne le marché illicite des substances synthétiques et permettrait de mettre en œuvre très rapidement des mesures juridiques, criminologiques, d’assistance et de prévention qui, autrement, devraient attendre l’incorporation finale des suppléments individuels, avec tout ce que cela signifie en termes de souffrance humaine et d’impuissance des États.”

11. Le Gouvernement néerlandais a formulé les observations suivantes:

“En premier lieu, les Pays-Bas admettent pleinement la nécessité de disposer, pour combattre la production de drogues synthétiques, d’un cadre juridique international viable et souple répondant, d’une part, à la nécessité de réagir de façon appropriée aux nouvelles substances qui font leur apparition et qui menacent la santé et la sûreté publiques et, d’autre part, à la nécessité d’examiner de façon approfondie ces substances de façon à établir le niveau précis de danger qu’elles peuvent représenter pour la santé et la sûreté publiques. La Convention de 1971 sur les substances psychotropes répond parfaitement à ces exigences. Le système consistant à inscrire certaines substances est à la base de cette Convention. L’article 2 de la Convention stipule notamment que les nouvelles substances devraient tout d’abord être examinées soigneusement par l’OMS, pour être ensuite inscrites, si cela est jugé nécessaire, à l’un des quatre Tableaux. Les Pays-Bas conviennent avec l’OMS que ce système risquerait d’être affaibli si l’on inscrivait de façon inconditionnelle les analogues des substances inscrites, comme le suggère la proposition espagnole. En modifiant le système de cette manière, on risquerait d’inscrire aux Tableaux I et II littéralement des centaines de milliers de substances.

Les Pays-Bas, après avoir soigneusement examiné cette proposition, ne peuvent s'empêcher d'avoir le sentiment que la modification proposée affecte la nature et la portée de la Convention proprement dite et n'est pas simplement un ajout de substances aux Tableaux I et II. Les Pays-Bas estiment donc, avec l'OMS, que cette proposition, sous sa forme actuelle, risque d'entrer en contradiction avec la procédure d'inscription stipulée au paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971. En conséquence, il semble que cette proposition, sous sa forme actuelle, constitue une proposition d'amendement de la Convention, procédure visée à l'article 30 de la Convention de 1971.

Deuxièmement, l'ajout automatique aux Tableaux I et II seulement de tous les analogues de substances inscrites aux Tableaux I et II serait contraire au principe de l'approche différenciée consistant à utiliser quatre Tableaux tenant compte des divers degrés de puissance pharmacologique, de risque pour la santé et d'autres facteurs pertinents. Les Pays-Bas estiment qu'il est très important d'obtenir l'avis équilibré et mûrement réfléchi d'experts sur les risques sanitaires et sociaux engendrés par de nouvelles substances avant de les inscrire à un Tableau. Comme cela a été indiqué plus haut, l'OMS est tenue par la Convention d'examiner et d'évaluer chaque substance. Le fait d'inscrire de façon inconditionnelle leurs analogues diminuerait considérablement, cependant, l'importance de cette tâche de l'OMS. De l'avis des Pays-Bas, il s'agirait là d'une perte de compétence qui aurait des répercussions négatives sur la base scientifique du processus de prise de décisions au sein de la Commission des stupéfiants.

Troisièmement, le fait d'inscrire de façon inconditionnelle les analogues risquerait de se traduire par un grand nombre de substances soumises à contrôle, nombre qui permettrait difficilement aux responsables politiques et aux services de répression de se concentrer sur les substances les plus nocives. Enfin, la fabrication légale et chimique d'analogues risque de poser des problèmes d'interprétation dans l'application du droit tant national qu'international et risque d'aboutir à des interprétations éventuellement divergentes de la Convention dans différents États parties.

En conclusion, les Pays-Bas sont d'avis qu'avant de considérer la proposition d'amendement avancée par le Gouvernement espagnol, il conviendrait de clarifier si oui ou non cet amendement a été avancé conformément aux dispositions de la Convention. Deuxièmement, il faudrait examiner plus avant les incidences de cette proposition sur la nature du régime de contrôle telle qu'elle est énoncée dans la Convention de 1971."

12. À sa trente et unième session, le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a examiné la proposition du Gouvernement espagnol. Les évaluations et recommandations de l'OMS sont reproduites à l'annexe II.

13. Conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971, la Commission est saisie des notifications du Gouvernement espagnol et de l'OMS. La Commission pourra souhaiter prendre des mesures ou des décisions concernant cette notification, conformément au paragraphe 5 de l'article 2 de la Convention. Le paragraphe 5 de l'article 2 de la Convention est libellé comme suit:

"Tenant compte de la communication de l'Organisation mondiale de la santé, dont les évaluations seront déterminantes en matière médicale et scientifique, et prenant en considération les facteurs d'ordre économique, social, juridique, administratif et tous autres facteurs qu'elle pourra juger pertinents, la Commission pourra ajouter ladite substance aux Tableaux I, II, III ou IV. Elle pourra demander des renseignements complémentaires à l'Organisation mondiale de la santé ou à d'autres sources appropriées."

La Commission devra donc décider si elle souhaite ou non, étant donné l'évaluation et les recommandations de l'OMS, amender le Tableau I de la Convention de 1971 conformément à la recommandation de l'OMS ou, à défaut, de toute autre action appropriée.

B. Inclusion de la *l*-éphédrine et du racémate *d,l*-éphédrine au Tableau IV

14. Conformément aux paragraphes 1 et 4 de l'article 2 de la Convention de 1971, le Directeur général de l'OMS a notifié au Secrétaire général, par une note datée du 30 septembre 1998, que l'OMS était d'avis que le (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol (également connu sous le nom de *l*-éphédrine) et le racémate (1*R*,2*SR*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol (également

connu sous le nom de *d,l*-éphédrine) devraient être inscrits au Tableau IV de ladite Convention.

15. Conformément aux dispositions des paragraphes 1 et 4 de l'article 2 de la Convention de 1971, le Secrétaire général a transmis à tous les gouvernements, par une note datée du 11 novembre 1998, le texte de la notification. En réponse à cette note, 18 gouvernements avaient indiqué, au 15 février 1999, des facteurs économiques, sociaux, juridiques, administratifs ou autres intéressant l'éventuelle inscription de la *l*-éphédrine et du racémate. Les Gouvernements bulgare, chinois, finlandais, indien, italien, mexicain, espagnol, thaïlandais, turc et tunisien se sont déclarés favorables ou n'ont émis aucune objection à l'inclusion de la *l*-éphédrine et du racémate au Tableau IV de la Convention de 1971.

16. Le Gouvernement suisse a appuyé la proposition de l'OMS, avec les réserves suivantes:

a) L'éphédrine faisant déjà l'objet de mesures de contrôle liées aux précurseurs, il serait nécessaire de la supprimer du Tableau I de la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988⁴. En effet, une substance ne peut faire l'objet de différents régimes de contrôle (dans un cas, en tant que précurseur et, dans l'autre, en tant que substance psychotrope). Si l'éphédrine continue d'être inscrite en tant que précurseur, il en découlera inévitablement des difficultés d'application;

b) Les préparations pharmaceutiques contenant une concentration d'éphédrine inférieure à 1 % ne devraient pas être soumises à contrôle.

17. Le Gouvernement britannique a formulé les observations suivantes:

“L'éphédrine est déjà soumise à contrôle en vertu de la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. La recommandation de l'OMS la placerait également sous le contrôle de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes, ce qui se traduirait par un double régime de contrôle qui ferait peser des charges supplémentaires sur l'industrie pharmaceutique. Vu le faible niveau d'abus d'éphédrine au Royaume-Uni et la charge potentielle que des contrôles supplémentaires imposeraient à l'industrie pharmaceutique, nous émettons des réserves concernant la recommandation de l'OMS et estimons que des contrôles plus poussés sont inutiles.”

18. Le Gouvernement néerlandais a formulé les observations suivantes:

“L'OMS souligne avec justesse que le fait que les deux substances soient déjà citées par la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 entraînerait un chevauchement de compétences concernant le contrôle de l'éphédrine. Le régime applicable aux substances en vertu de la Convention de 1971 diffère considérablement de celui applicable en vertu de la Convention de 1988, en particulier en ce que la Convention de 1971 est bien plus restrictive. Le fait d'inscrire l'éphédrine aux Tableaux de la Convention de 1971 aurait ainsi d'importantes répercussions sur les systèmes d'autorisations accordées à des fins industrielles et pharmacologiques. On ignore dans quelle mesure l'inclusion de cette substance dans la Convention de 1971 affecterait l'application des dispositions pertinentes de la Convention de 1988.

Par ailleurs, les Pays-Bas émettent des doutes quant à l'intérêt potentiel d'inscrire l'éphédrine au Tableau IV de la Convention de 1971, compte tenu des importantes clauses d'exemption applicables au Tableau IV en ce qui concerne les associations médicamenteuses.

En conclusion, les Pays-Bas appuient la recommandation faite par l'OMS de confier aux organismes internationaux appropriés le soin de clarifier les relations existantes entre les Conventions de 1971 et de 1988 en ce qui concerne les conséquences d'une inclusion de substances dans les deux Conventions. Par ailleurs, les Pays-Bas souhaiteraient des éclaircissements sur l'intérêt potentiel d'inclure la *l*-éphédrine et la *d,l*-éphédrine dans la Convention de 1971, vu l'exemption des associations médicamenteuses.”

19. Le Gouvernement japonais a formulé les observations suivantes:

“Nous appuyons la recommandation visant à ce que l'éphédrine soit inscrite au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. Cependant, les préparations pharmaceutiques ne contenant pas plus de 10 % d'éphédrine sont autorisées à la vente et largement utilisées comme antitussifs et comme remèdes pour les rhumes ordinaires et ce sans ordonnance. Nous estimons donc que ces produits devraient être exemptés, au Japon, de

certaines réglementations conformément au paragraphe 2 de l'article 3 de la Convention sur les substances psychotropes."

20. Le Gouvernement singapourien a formulé les observations suivantes:

"a) *Facteurs juridiques.* À Singapour, les préparations contenant moins de 1 % d'éphédrine sont exemptées d'autorisation. Il s'agit généralement de compléments à base d'herbes et de compléments médicaux. Il existe donc, sur le marché local, un grand nombre de préparations non soumises à contrôle. Si l'on instituait effectivement les contrôles préconisés par l'OMS, il faudrait inévitablement accorder une autorisation à tous les fabricants, y compris ceux commercialisant des compléments à base d'herbes et des compléments médicaux;

b) *Facteurs économiques.* Le fait de soumettre l'éphédrine à contrôle de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes créerait des obstacles commerciaux qui freineraient l'offre légitime d'éphédrine dans les produits et compléments médicaux. Comme certaines de ces préparations ne sont pas, actuellement, placées sous contrôle à Singapour, nous ne sommes pas en mesure d'estimer le nombre de fabricants qui seraient touchés;

c) *Facteurs administratifs.* Singapour devrait recruter du personnel d'enregistrement supplémentaire afin de respecter effectivement les contraintes plus strictes;

d) *Facteurs sociaux.* Singapour encourage, dans le cas des maladies bénignes, l'automédication afin de réduire les dépenses de santé. L'automédication à l'aide d'éphédrine serait inévitablement limitée si cette dernière devait être placée sous contrôle en tant que substance psychotrope. Nous n'avons pas observé, à Singapour, d'abus d'éphédrine. Vu les conséquences énumérées au paragraphe 3, nous sommes d'avis que l'éphédrine n'a pas besoin d'être inscrite au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes."

21. À sa trente et unième session, le Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a examiné la substance en vue, notamment, d'un éventuel contrôle international. Les évaluations et recommandations de l'OMS sont reproduites à l'annexe III.

22. Conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971, la notification de

l'OMS est portée à l'attention de la Commission des stupéfiants. La Commission pourra souhaiter prendre des mesures ou décisions concernant cette notification, conformément au paragraphe 5 de l'article 2 de la Convention. Le paragraphe 5 de l'article 2 est libellé comme suit:

"Tenant compte de la communication de l'Organisation mondiale de la santé, dont les évaluations seront déterminantes en matière médicale et scientifique, et prenant en considération les facteurs d'ordre économique, social, juridique, administratif et tous autres facteurs qu'elle pourra juger pertinents, la Commission pourra ajouter ladite substance au Tableau I, II, III ou IV. Elle pourra demander des renseignements complémentaires à l'Organisation mondiale de la santé ou à d'autres sources appropriées."

23. La Commission des stupéfiants devra donc décider si oui ou non elle souhaite inscrire le (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-ol (également connu sous le nom de *l*-éphédrine) et le racémate (1*R*,2*SR*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol (également connu sous le nom de *d,l*-éphédrine) au Tableau IV de la Convention de 1971.

Notes

¹Nations Unies, *Recueil des Traités*, vol. 520, n° 7515.

²*Ibid.*, vol. 976, n° 14152.

³*Ibid.*, vol. 1019, n° 14956.

⁴*Documents officiels de la Conférence des Nations Unies pour l'adoption d'une Convention contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes, Vienne, 25 novembre-20 décembre 1988* (publication des Nations Unies, numéro de vente: F.94.XI.5), vol. I.

Annexe I

Note verbale datée du 30 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant la dihydroétorphine et le rémifentanil

Le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé présente ses compliments au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies et, conformément aux paragraphes 1 et 3 iii) de l'article 3 de la Convention unique sur le stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972, a l'honneur de communiquer ses évaluations et recommandations concernant l'inscription proposée de la dihydroétorphine et du rémifentanil au Tableau I de cette Convention (voir appendice).

Appendice

Évaluations et recommandations de l'Organisation mondiale de la santé

A. Dihydroétorphine

1. Identification de la substance

1. La formule chimique de la dihydroétorphine (CAS 14357-76-7) est 7,8-dihydro-7- α [1-(*R*)-hydroxy-1-méthylbutyl]-6,14-*endo*-éthanotétrahydrooripavine.

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

2. La dihydroétorphine est chimiquement similaire à l'étorphine, qui est inscrite au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961¹. Du point de vue pharmacologique, les études expérimentales sur l'animal ont montré que c'est un analgésique très puissant, soit 6 000 et 11 000 fois plus puissant que la morphine chez les souris et les lapins, respectivement. Chez ces animaux, l'effet analgésique maximum a été atteint 15 minutes après une injection sous-cutanée de la substance, et la durée de cet effet a été de 60 à 90 minutes, soit moins que pour la morphine (120 à 150 minutes). Les expériences de fixation aux radioligands ont montré que la dihydroétorphine était un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes de type mu.

3. Potentiel dépendogène

3. Les études expérimentales sur l'animal ont montré que la dihydroétorphine possède un fort potentiel de dépendance psychologique, soit 5 000 à 10 000 fois plus que la morphine dans les tests d'auto-administration chez les rats, 500 et 100 fois plus que la morphine et l'héroïne dans les études d'autoadministration chez les singes et 8 000 et 1 000 fois plus que la morphine et l'héroïne dans les études de discrimination chez les rats, respectivement. En revanche, ces études ont montré que son potentiel de dépendance physique était relativement faible. Les syndromes de sevrage qu'elle provoque dans les tests-souris sont plus faibles que pour la morphine. Dans les tests de sevrage précipité et de sevrage brutal pratiqués sur les singes, les syndromes de sevrage étaient sensiblement plus faibles que ceux constatés pour la morphine.

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

4. L'abus de dihydroétorphine a commencé peu après la commercialisation de cette substance en Chine en 1992. Bien que prescrite comme analgésique, elle a aussi été utilisée comme agent de suppression du syndrome de sevrage des opiacés. Cet abus s'est répandu très rapidement dans le pays. Les études épidémiologiques ont montré que la cause était double: iatrogénique et sociale. Un des groupes étudiés avait d'abord consommé la drogue à des fins thérapeutiques mais avait augmenté les doses en raison du développement rapide d'une tolérance, et le fort potentiel toxicomanogène de la dihydroétorphine était pour beaucoup dans le passage à une surconsommation. Les opiomanes constituaient un autre groupe de personnes prenant de la dihydroétorphine comme succédané de l'héroïne parce qu'elle engendrait une dépendance psychologique plus forte, était meilleur marché et était moins strictement contrôlée que l'héroïne.

5. Utilité thérapeutique

5. La dihydroétorphine a été enregistrée en Chine en décembre 1992 comme antalgique pour les douleurs aiguës. Toutefois, elle n'est pas utile comme médicament de sevrage des opioïdes en raison de sa courte durée d'action.

6. Recommandation

6. La dihydroétorphine est un puissant agoniste des récepteurs opioïdes de type mu. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques et de son potentiel toxicomanogène démontré dans les études expérimentales sur l'animal, ainsi que de l'abus qui en est fait en Chine, on estime qu'elle peut faire l'objet des mêmes abus et produire les mêmes effets nocifs que les drogues inscrites au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Il est donc recommandé de l'inscrire au Tableau I de cette Convention.

B. Rémifentanil

1. Identification de la substance

7. Le rémifentanil (CAS 132875-61-7), dont la formule chimique méthyl ester de l'acide carboxylique 1-(2-méthoxycarbonyléthyl)-4-(phénylpropionylamino)-pipéridine-4, est connu également sous le code GI 87084X. Le chlorhydrate de rémifentanil (CAS 132539-07-2) est également connu sous le code GI 87084B. La molécule ne contient pas d'atome de carbone chiral; aucun stéréo-isomère ni racémate n'est possible.

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

8. Le rémifentanil est classé comme agoniste relativement sélectif des récepteurs opioïdes de type mu ayant un profil analogue à celui du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil, mais à durée d'action extrêmement courte. Une comparaison des puissances dans des expériences *in vitro* pratiquées pour les récepteurs opioïdes de type mu a montré une similitude entre le rémifentanil et le fentanyl. On a déterminé que la puissance analgésique du rémifentanil était analogue à celle du fentanyl, de l'alfentanil et du sufentanil chez les rats, les souris et les chiens.

9. Dans les études pharmacologiques cliniques, le rémifentanil a montré des propriétés (y compris des effets nocifs) similaires à d'autres analogues du fentanyl. Ses effets nocifs les plus graves, attribuables à ses propriétés d'agoniste des récepteurs opioïdes de type mu, étaient notamment l'hypotension, la bradycardie, la rigidité musculaire et la dépression respiratoire.

3. Potentiel dépendogène

10. Les rats ont montré des signes de manque après l'arrêt de l'administration de rémifentanil. Le rémifentanil s'est substitué à la morphine chez les singes morphinomanes qu'on avait sevrés. Les expérimentations d'auto-administration chez les singes ont permis de constater ses propriétés de renforcement.

11. Chez les sujets humains non dépendants ayant l'expérience des opiacés, les effets subjectifs maximaux très rapides du rémifentanil ne sont pas sensiblement différents de ceux du fentanyl. Dans une autre étude sur des sujets sains, on a relevé la même incidence d'euphorie que pour le fentanyl et l'alfentanil.

4. Abus effectif et/ou indices de probabilité d'abus

12. Un cas d'abus de rémifentanil ou de surdose par administration intranasale s'est produit pendant l'étude clinique. La substance avait été administrée pendant plusieurs

semaines, aboutissant à une surdose entraînant une perte de conscience, une tachycardie, une dépression respiratoire et des convulsions. Après un traitement dans le services des urgences, le patient s'est remis.

5. Utilité thérapeutique

13. Le rémifentanil est utilisé comme analgésique pendant l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, en anesthésie postopératoire et dans les soins anesthésiques surveillés.

6. Recommandation

14. Le rémifentanil est un agoniste des récepteurs opioïdes de type mu à courte durée d'action. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques et de son potentiel toxicomanogène, on estime que cette substance peut faire l'objet des mêmes abus et produire les mêmes effets nocifs que les drogues inscrites au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Il est donc recommandé de l'inscrire au Tableau I de cette Convention.

Note

¹Nations Unies, *Recueil des Traités*, vol. 520, n° 7515.

Annexe II

Note verbale datée du 28 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant la proposition du Gouvernement espagnol

Le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé présente ses compliments au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies et, conformément au paragraphe 4 de l'article 2 de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, a l'honneur de lui communiquer ses évaluations et recommandations en réponse à la note verbale du 15 mai 1997 concernant la proposition du Gouvernement espagnol (voir appendice).

Appendice

Évaluations et recommandations de l'Organisation mondiale de la santé concernant la proposition espagnole

1. Grandes lignes de la proposition

1. En 1997, le Gouvernement espagnol a adressé au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies une proposition tendant à modifier la convention de 1971 sur les substances psychotropes en ajoutant aux Tableaux I et II¹ les compositions chimiques des isomères, esters et éthers des substances psychotropes déjà inscrites à ces Tableaux, ainsi que tout composé chimique modifié ayant des effets analogues à ceux des substances d'origine (ci-après dénommées "analogues"). Dans sa proposition, l'Espagne recommandait également d'inscrire les sels de ces substances. Toutefois, la question des sels n'est pas traitée dans la section qui suit, car les sels des substances inscrites aux Tableaux I et II sont déjà soumis à un contrôle international. Une analyse approfondie des avantages et des inconvénients potentiels de cette proposition a abouti aux conclusions ci-après.

2. Évaluation et recommandation

2. S'agissant de l'inscription aux Tableaux des analogues ou "de tout composé chimique modifié ayant des effets analogues à ceux des substances d'origine", le fait d'étendre les contrôles à l'ensemble de ces groupes de substances, qui sont liées aux substances inscrites aux deux Tableaux mais qui peuvent en être pharmacologiquement différentes, peut aller à l'encontre de la procédure d'inscription à ces Tableaux énoncée à l'article 2 de la convention de 1971 sur les substances psychotropes, faisant obligation à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'évaluer des substances individuelles. En outre, le manque de spécificité dans la désignation de ces groupes peut engendrer de nouveaux problèmes, tels que des désaccords entre les parties concernant la portée précise des contrôles. Les mêmes questions peuvent se poser concernant l'inscription aux Tableaux des esters et des éthers. Par ailleurs, les avantages en termes d'élargissement du champ du contrôle seraient assez limités. Le contrôle des analogues, des esters et des éthers risque d'avoir un impact négatif, encore que difficile à évaluer, sur les activités industrielles et les activités de recherche légitimes concernant ces substances.

3. Compte tenu de ce qui précède il n'est pas recommandé de modifier les Tableaux I et II de la Convention de 1971 afin d'étendre les contrôles internationaux collectivement aux esters, éthers et analogues des substances soumises à contrôle. Il a été noté toutefois qu'il était possible de lutter, au niveau national, contre les activités criminelles concernant des analogues de substances soumises à contrôle sans étendre pour autant des contrôles administratifs et réglementaires inutiles à ces substances lorsqu'elles sont utilisées à des fins industrielles et de recherche légitimes. Dans un pays, ce but a été atteint en appliquant des mesures de répression à certains actes particuliers concernant des analogues. Les pays qui rencontrent des problèmes avec des analogues devraient envisager l'adoption de mesures sélectives similaires, option qui n'existe pas dans la convention de 1971 une fois que les analogues ont été inscrits aux Tableaux.

4. Dans certains pays, il est très difficile d'instaurer des contrôles nationaux pour les nouveaux analogues synthétisés par des laboratoires clandestins. L'idéal serait d'associer des contrôles nationaux et internationaux. Il est nécessaire d'accélérer l'examen critique des substances que les gouvernements ont porté à l'attention de l'OMS.

5. En ce qui concerne les isomères, on pourrait apporter une précision utile en ajoutant à la proposition du Gouvernement espagnol un élément restrictif. La phrase modifiée à ajouter au Tableau I se lirait comme suit (ajout en italiques):

“Les *stéréo*-isomères des substances psychotropes inscrites au Tableau, sauf exception expresse, dans tous les cas où ces *stéréo*-isomères peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée dans ce Tableau.”

6. Cet ajout rend la proposition précise sur le plan chimique et conforme à l'interprétation actuelle du Tableau. Elle pourrait ainsi clarifier explicitement le champ du contrôle des isomères, y compris des racémates.

7. En ce qui concerne les stéréo-isomères des substances inscrites aux Tableaux I, II, III et IV, il faudrait mettre fin à la confusion résultant des incohérences qui existent dans les désignations figurant actuellement dans ces Tableaux, en faisant élaborer des principes d'interprétation par un organisme international compétent, tel que l'Organe international de contrôle des stupéfiants, en collaboration avec l'OMS.

Note

¹Nations Unies, *Recueil des Traités*, vol. 1019, n° 14956.

Annexe III

Note verbale datée du 30 septembre 1998, adressée au Secrétaire général par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, concernant l'inscription proposée de l'éphédrine (*l*-éphédrine et racémate) au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes

Le Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé présente ses compliments au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies et, conformément aux paragraphes 1 et 4 de l'article 2 de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes, a l'honneur de communiquer ses évaluations et recommandations concernant l'inscription proposée de l'éphédrine (*l*-éphédrine et racémate) au Tableau IV de cette Convention (voir appendice).

Appendice

Évaluations et recommandations de l'Organisation mondiale de la santé

Éphédrine

1. Identification de la substance

1. L'éphédrine (2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol) existe sous quatre formes stéréoisomériques et deux mélanges racémiques correspondants. Ils sont désignés traditionnellement par les formules *l*-éphédrine, *d*-éphédrine, *l*-pseudoéphédrine et *d*-pseudoéphédrine. La substance *l*-éphédrine, désignée également par la formule (-)-éphédrine, correspond à la formule chimique (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol. La formule chimique de l'éphédrine racémique, dénommée également *d,l*-éphédrine ou (±)-éphédrine, est (1*RS*,2*SR*)-2-méthylamino-1-phénylpropane-1-ol.

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

2. L'éphédrine est chimiquement et pharmacologiquement analogue aux amphétamines. Elle est également similaire à la cathine, qui est de la (+)-norpseudoéphédrine. C'est un agoniste adrénergique à la fois α et β qui renforce la libération de norépinéphrine pour les neurones sympathiques. Elle est en général considérée comme un agent de stimulation du système nerveux central moins puissant mais comme un bronchodilatateur plus efficace. Elle accroît l'activité motrice et le tonus mental et diminue la sensation de fatigue. Elle réduit l'appétit et favorise la perte de poids.

3. Potentiel dépendogène

3. Chez les êtres humains ayant déjà abusé de substances, les substances *l*-éphédrine, *d*-amphétamine (dénomination commune internationale (DCI): dexamfétamine, *d*-méthamphétamine (DCI: métamfétamine), phenmétrazine et méthylphénidate injectées par voie sous-cutanée ont engendré des augmentations analogues de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle et des types analogues de changements subjectifs, y compris une euphorie. Les agents ont différé en ce qui concerne leur puissance relative. En général, les stimulants amphétaminiques ont différé uniquement en puissance relative lorsqu'ils ont été administrés oralement. S'agissant des effets subjectifs et physiologiques de type amphétaminique, la substance *l*-éphédrine était cinq fois moins puissante que l'amphétamine chez les sujets abusant de substances, mais elle était plus puissante que l'amfépramone (diéthylpropion).

4. Chez les singes entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne, la *l*-éphédrine a maintenu des taux de réponse plus importants que les solutions salées dans les tests de substitution. Chez les rats entraînés à faire une distinction entre la cocaïne et un placebo, la *l*-éphédrine s'est généralisée à la cocaïne – bien qu'à un taux légèrement inférieur à celui de la *d*-amphétamine dans d'autres études discriminatoires pratiquées sur les rats. Les singes entraînés à consommer des amphétamines ont associé une dose orale de 10 mg d'éphédrine racémique à des amphétamines. Chez les singes entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne, la *l*-éphédrine et l'éphédrine racémique ont eu des effets renforçants marqués. Pour ce qui est de la généralisation aux amphétamines la *d*-éphédrine a été à la fois moins efficace et moins puissante que l'isomère *l*.

4. Abus effectif et/ou indices de probabilité d'abus

5. Sur les 50 pays qui ont répondu au questionnaire de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 46 ont indiqué que l'éphédrine y était commercialisée à des fins médicales. Sur ces 46 pays, les 12 énumérés ciaprès ont fait état d'abus antérieurs ou actuels ou de trafic illicite, associé, semble-t-il, à ces abus: Allemagne, Belgique, Burkina Faso, Chine, Costa Rica, États-Unis d'Amérique, Finlande, France, Irlande, Slovaquie, Soudan et Thaïlande. bien qu'il soit difficile d'obtenir des informations quantitatives, l'ampleur de l'abus d'éphédrine a été jugée suffisamment importante pour que certains gouvernements mettent en place divers contrôles réglementaires. Le problème semble aujourd'hui particulièrement sérieux dans certains pays africains. Les cas d'abus semblent porter sur des produits contenant uniquement de l'éphédrine comme principe actif. En outre, aux États-Unis, de l'éphédrine associée à d'autres substances dans des préparations à base de plantes a aussi fait l'objet d'abus.

6. Le problème du détournement de l'éphédrine a été évoquée dans les documents fournis par l'Organe de contrôle international des stupéfiants, quia indiqué que plusieurs pays servaient de fournisseurs principaux à d'autres pays. Il existe souvent un écart important entre la quantité d'éphédrine requise à des fins légitimes et la quantité importée dans ces pays, ce qui révèle un détournement pour un usage abusif. Une partie de l'éphédrine, commercialisée sous forme de doses, est utilisée comme précurseur pour synthétiser la méthamphétamine.

5. Utilité thérapeutique

7. L'éphédrine est largement utilisée comme bronchodilatateur dans le traitement symptomatique des bronchospasmes pouvant se produire en cas d'asthme, de bronchite, d'emphysème et d'autres troubles ventilatoires obstructifs. L'éphédrine administrée par voie parentérale a été utilisée pour traiter l'hypotension et les états de choc car elle produit une stimulation cardiaque et une vasoconstriction. Parmi les indications thérapeutiques moins courantes on peut citer l'obésité, la cinépathie et l'énurésie.

8. Le fait que 92 % des pays ayant répondu au questionnaire de l'OMS (46 sur 50) aient fait état d'une utilisation thérapeutique de l'éphédrine indique que cette substance est d'un usage courant en médecine. Ce chiffre tend à montrer que l'éphédrine a un usage thérapeutique dans de nombreux pays du monde. Certains de ces pays ont indiqué qu'il existait sur le marché un grand nombre de produits pharmaceutiques souvent sous forme d'associations médicamenteuses contenant de l'éphédrine.

6. Recommandation

9. Compte tenu des informations disponibles concernant le profil pharmacologique, le potentiel toxicomanogène et l'abus effectif de l'éphédrine, on estime que les problèmes sociaux et les problèmes de santé publique associés à l'abus de cette substance sont importants. Le problème semble aujourd'hui particulièrement sérieux dans certains pays africains. Partant, il est recommandé d'inscrire la *l*-éphédrine et le racémate au Tableau IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes¹. L'isomère *d*, qui est beaucoup moins puissant que l'isomère *l*, n'a pas besoin d'être soumis à un contrôle. L'OMS, en formulant cette recommandation, note que les préparations pharmaceutiques contenant de l'éphédrine en association avec d'autres substances peuvent être exemptées conformément à la convention de 1971.

10. L'OMS note par ailleurs qu'il y a chevauchement entre la Convention de 1971 et la convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988², ce qui peut nuire à l'efficacité d'une réglementation internationale de l'éphédrine. La relation entre ces conventions et leur interprétation doit être clarifiée par des

organes internationaux compétents, dont l'Organe international de contrôle des stupéfiants et l'OMS. En outre, il est recommandé que ces organismes mettent au point des moyens de prévenir les États Membres qui exportent des formules pharmaceutiques à base d'éphédrine que ces préparations peuvent faire l'objet d'abus et sont utilisées comme précurseurs.

Notes

¹Nations Unies, *Recueil des Traités*, vol. 1019, n° 14956.

²Voir *Documents officiels de la Conférence des Nations Unies pour l'adoption d'une Convention contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes, Vienne, 25 novembre-20 décembre 1988*, vol. I (publication des Nations Unies, numéro de vente: F.94.XI.5).