



Conseil économique et social

Distr. générale
1^{er} février 2019
Français
Original : anglais

Commission des stupéfiants

Soixante-deuxième session

Vienne, 14-22 mars 2019

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

Application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues : modification du champ d'application du contrôle des substances

Modification du champ d'application du contrôle des substances : recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé concernant le placement sous contrôle de nouvelles substances psychoactives et de médicaments

Note du Secrétariat

Résumé

Le présent document contient des recommandations sur les mesures que la Commission des stupéfiants pourrait prendre en application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues.

Conformément à l'article 3 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972, la Commission est saisie d'une notification dans laquelle l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande d'inscrire le parafluorobutyrylfentanyl, l'ortho-fluorofentanyl, le méthoxyacétyl fentanyl et le cyclopropylfentanyl au Tableau I de cette convention.

Conformément à l'article 2 de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, la Commission est saisie d'une notification dans laquelle l'OMS recommande d'inscrire l'ADB-FUBINACA, le FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA), le CUMYL-4CN-BINACA, l'ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) et la *N*-éthylnorpentylone (éphylone) au Tableau II de cette convention.

* E/CN.7/2019/1.



I. Examen de la notification de l'Organisation mondiale de la Santé concernant l'inscription de substances aux Tableaux de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972

1. En application des paragraphes 1 et 3 de l'article 3 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972, le Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), par une communication datée du 24 janvier 2019 (reçue le 28 janvier 2019), a informé le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies que l'OMS recommandait d'inscrire le parafluorobutyrylfentanyl, l'ortho-fluorofentanyl, le méthoxyacétyl fentanyl et le cyclopropylfentanyl au Tableau I de ladite convention (voir l'extrait pertinent de cette notification en annexe).

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 une note verbale, datée du 1^{er} février 2019, contenant en annexe le texte de la notification et les informations soumises par l'OMS à l'appui de ses recommandations. Le 29 janvier 2019, le Secrétariat a transmis à l'avance, de façon informelle, le texte de la notification et les informations soumises par l'OMS à l'appui de ses recommandations à toutes les missions permanentes auprès de l'Organisation des Nations Unies à Vienne. Ces recommandations avaient été présentées par un représentant de l'OMS pendant la reprise de la soixante et unième session de la Commission des stupéfiants, tenue à Vienne du 5 au 7 décembre 2018.

Mesures que la Commission des stupéfiants est invitée à prendre

3. La Commission des stupéfiants est saisie pour examen de la notification du Directeur général de l'OMS conformément aux dispositions du paragraphe 3 iii) de l'article 3 de la Convention de 1961, qui est ainsi libellé :

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. S'agissant du processus de décision, l'attention de la Commission est appelée sur l'article 58 du Règlement intérieur des commissions techniques du Conseil économique et social, lequel dispose que les décisions doivent être prises à la majorité des membres présents et votant pour ou contre. Les membres qui s'abstiennent de voter sont considérés comme non votants.

5. La Commission devrait donc décider :

a) Si elle souhaite inscrire ou non le parafluorobutyrylfentanyl au Tableau I de la Convention de 1961 ;

b) Si elle souhaite inscrire ou non l'ortho-fluorofentanyl au Tableau I de la Convention de 1961 ;

c) Si elle souhaite inscrire ou non le méthoxyacétyl fentanyl au Tableau I de la Convention de 1961 ;

d) Si elle souhaite inscrire ou non le cyclopropylfentanyl au Tableau I de la Convention de 1961.

II. Examen de la notification de l'Organisation mondiale de la Santé concernant l'inscription de substances aux Tableaux de la Convention sur les substances psychotropes de 1971

6. En application des paragraphes 1 et 4 de l'article 2 de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, le Directeur général de l'OMS, par une communication datée du 24 janvier 2019 (reçue le 28 janvier 2019), a informé le Secrétaire général que l'OMS recommandait d'inscrire l'ADB-FUBINACA, le FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA), le CUMYL-4CN-BINACA, l'ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) et la *N*-éthylnorpentylone (éphylone) au Tableau II de ladite convention (voir l'extrait pertinent de cette notification en annexe).

7. Conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 2 de la Convention de 1971, le Secrétaire général a transmis à tous les gouvernements une note verbale, datée du 1^{er} février 2019, contenant en annexe le texte de la notification et les informations soumises par l'OMS à l'appui de ses recommandations. Le 29 janvier 2019, le Secrétariat a transmis à l'avance, de façon informelle, le texte de la notification et les informations soumises par l'OMS à l'appui de ses recommandations à toutes les missions permanentes auprès de l'Organisation des Nations Unies à Vienne. Ces recommandations avaient été présentées par un représentant de l'OMS pendant la reprise de la soixante et unième session de la Commission des stupéfiants, tenue à Vienne du 5 au 7 décembre 2018.

Mesures que la Commission des stupéfiants est invitée à prendre

8. La Commission des stupéfiants est saisie pour examen de la notification du Directeur général de l'OMS, conformément aux dispositions du paragraphe 5 de l'article 2 de la Convention de 1971, qui est ainsi libellé :

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.

9. S'agissant du processus de décision, l'attention de la Commission est appelée sur le paragraphe 2 de l'article 17 de la Convention de 1971, aux termes duquel « les décisions de la Commission prévues à l'article 2 et à l'article 3 seront prises à la majorité des deux tiers des membres de la Commission ». Concrètement, cela signifie que, pour être adoptée, toute décision doit recueillir les voix d'au moins 35 membres de la Commission.

10. La Commission devra donc décider :

a) Si elle souhaite inscrire l'ADB-FUBINACA au Tableau II de la Convention de 1971 ou, dans la négative, quelle autre mesure devrait éventuellement être prise ;

b) Si elle souhaite inscrire le FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA) au Tableau II de la Convention de 1971 ou, dans la négative, quelle autre mesure devrait éventuellement être prise ;

c) Si elle souhaite inscrire le CUMYL-4CN-BINACA au Tableau II de la Convention de 1971 ou, dans la négative, quelle autre mesure devrait éventuellement être prise ;

d) Si elle souhaite inscrire l'ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) au Tableau II de la Convention de 1971 ou, dans la négative, quelle autre mesure devrait éventuellement être prise ;

e) Si elle souhaite inscrire la *N*-éthylnorpentylone (éphylone) au Tableau II de la Convention de 1971 ou, dans la négative, quelle autre mesure devrait éventuellement être prise.

Annexe

Extrait de la notification datée du 24 janvier 2019, adressée au Secrétaire général de l'ONU par le Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé, relative à l'inscription de nouvelles substances psychoactives et de médicaments aux Tableaux 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, et extrait pertinent du rapport de la quarante et unième réunion du Comité d'experts de la pharmacodépendance

Me référant aux paragraphes 1 et 3 de l'article 3 de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972, et aux paragraphes 1 et 4 de l'article 2 de la Convention sur les substances psychotropes de 1971, j'ai le plaisir de présenter les recommandations ci-après, que le Comité a formulées à sa quarante et unième réunion concernant certaines nouvelles substances psychoactives et deux médicaments antidouleur, le tramadol et la prégabaline :

Nouvelles substances psychoactives

Il est recommandé d'inscrire les substances suivantes au Tableau I de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 :

Parafluorobutyrylfentanyl

Nom chimique :

N-(4-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide

Ortho-fluorofentanyl

Nom chimique :

N-(2-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide

Méthoxyacétyl fentanyl

Nom chimique :

2-méthoxy-*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide

Cyclopropylfentanyl

Nom chimique :

N-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]cyclopropanecarboxamide

Il est recommandé d'inscrire les substances suivantes au Tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 :

ADB-FUBINACA

Nom chimique :

N-[(2*S*)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide

FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA)

Nom chimique :

méthyl (2*S*)-2-({1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indazole-3-carbonyl}amino)-3-méthylbutanoate

CUMYL-4CN-BINACA

Nom chimique :

1-(4-cyanobutyl)-*N*-(2-phénylpropan-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA)

Nom chimique :

N-[(2*S*)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

N-éthylnorpentylone (éphylone)

Nom chimique :

1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)pentan-1-one

Il est recommandé de maintenir sous surveillance la substance suivante :

Paraméthoxybutyrylfentanyl

Nom chimique :

N-(4-méthoxyphényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide

Médicaments

Il est recommandé de maintenir sous surveillance les substances suivantes :

Prégabaline

Nom chimique :

acide (3*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque

Tramadol

Nom chimique :

(1*R**,2*R**)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexan-1-ol

Les évaluations et constatations sur lesquelles se fondent ces recommandations sont exposées en détail dans le rapport de la quarante et unième réunion du Comité d'experts de la pharmacodépendance.

Extrait du rapport de la quarante et unième réunion du Comité d'experts de la pharmacodépendance

1. Analogues du fentanyl

1.1 Parafluorobutyrylfentanyl

Identification de la substance

Le parafluorobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) est un analogue synthétique de l'analgésique opioïde appelé fentanyl. D'après les échantillons obtenus lors de saisies et à d'autres occasions, il peut se présenter sous forme de poudre, de comprimés, de vaporisateur nasal et de substance à inhaler.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le parafluorobutyrylfentanyl n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder directement à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le parafluorobutyrylfentanyl se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , avec une sélectivité largement plus importante qu'au niveau des récepteurs opioïdes κ et δ , et il a été démontré qu'il agissait comme un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ . Chez les animaux, il produit les effets propres aux opioïdes, dont l'analgésie, avec une puissance comprise entre celle de la morphine et celle du fentanyl. Dans les cas d'intoxication non mortelle chez les humains, il produit des effets tels que la

désorientation, des troubles de la parole, une démarche instable, une hypotension et une constriction des pupilles, qui correspondent au mécanisme d'action des opioïdes.

Le parafluorobutyrylfentanyl peut être aisément transformé en son isomère, le *p*-fluoroisobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-2-méthyl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide), opioïde inscrit au Tableau I de la Convention de 1961.

Potentiel de dépendance

Aucune étude sur le potentiel de dépendance de cette substance chez les humains ou les animaux de laboratoire n'a été menée. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action, le parafluorobutyrylfentanyl devrait entraîner une dépendance semblable à celle induite par d'autres opioïdes.

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

Il n'existe pas d'étude contrôlée du potentiel d'abus du parafluorobutyrylfentanyl et on dispose de très peu d'informations sur l'ampleur de cet abus. Cette substance a été détectée dans des échantillons biologiques prélevés dans des cas d'intoxication mortelle et non mortelle. Certains pays ont signalé des décès lors desquels ce composé, associé à d'autres substances, avait été détecté dans des fluides biologiques, y compris des cas où le décès était attribué aux effets du parafluorobutyrylfentanyl.

Utilité thérapeutique

Le parafluorobutyrylfentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Recommandation

Le parafluorobutyrylfentanyl est un agoniste des récepteurs opioïdes qui est fortement susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Le peu de données dont on dispose indiquent qu'il entraîne des effets nocifs typiques des opioïdes, y compris le risque de décès par dépression respiratoire. Il cause des dommages considérables et ne présente aucun intérêt thérapeutique. Étant donné qu'il est susceptible de donner lieu à des abus et qu'il produit des effets nocifs analogues à ceux de nombreux autres opioïdes inscrits au Tableau I de la Convention de 1961 :

Recommandation 1.1 : Le Comité a recommandé d'inscrire le parafluorobutyrylfentanyl (*N*-(4-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) au Tableau I de la Convention de 1961.

1.2 Paraméthoxybutyrylfentanyl

Identification de la substance

Le paraméthoxybutyrylfentanyl (*N*-(4-méthoxyphényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) est un analogue synthétique de l'analgésique opioïde appelé fentanyl. D'après les échantillons obtenus lors de saisies et à d'autres occasions, il peut se présenter sous forme de poudre, de comprimés et de vaporisateur nasal.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le paraméthoxybutyrylfentanyl n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le paraméthoxybutyrylfentanyl se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , avec une sélectivité largement plus importante qu'au niveau des récepteurs opioïdes κ et δ , et il a été démontré qu'il agissait comme un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ . Chez les animaux, il produit les effets propres aux opioïdes, y compris l'analgésie, et

certaines analyses ont montré que sa puissance était supérieure à celle de la morphine et proche de celle du fentanyl.

Les caractéristiques cliniques des intoxications associées à la consommation de paraméthoxybutyrylfentanyl sont identiques à celles des autres opioïdes, à savoir l'altération de la conscience, la dépression respiratoire et la constriction des pupilles. Dans certains cas, l'administration de naloxone, un antagoniste opioïde, a permis d'inverser la dépression respiratoire causée par l'usage de drogues. Bien que cela corresponde au mécanisme d'action des opioïdes, il convient de noter que dans tous ces cas, au moins un autre opioïde avait été consommé.

Potentiel de dépendance

Aucune étude sur le potentiel de dépendance de cette substance chez les humains ou les animaux de laboratoire n'a été menée. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action, le paraméthoxybutyrylfentanyl devrait entraîner une dépendance semblable à celle induite par d'autres opioïdes.

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

Il n'existe pas d'étude contrôlée du potentiel d'abus du paraméthoxybutyrylfentanyl et on dispose de très peu d'informations sur l'ampleur de cet abus. Cette substance a été détectée dans des échantillons biologiques prélevés dans un petit nombre de cas d'intoxication aiguë. Les caractéristiques cliniques signalées correspondent bien aux effets des opioïdes, y compris la dépression respiratoire. Toutefois, dans tous les cas recensés d'effets nocifs graves associés à l'utilisation du paraméthoxybutyrylfentanyl, d'autres dérivés du fentanyl ont été détectés. Par conséquent, le rôle de cette substance n'est pas clair.

Utilité thérapeutique

Le paraméthoxybutyrylfentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Recommandation

Le peu de données disponibles indiquent que le paraméthoxybutyrylfentanyl est un opioïde et un analogue de l'analgésique opioïde appelé fentanyl. Des preuves de son utilisation ont été apportées dans un petit nombre de pays, mais peu de cas d'intoxication ont été enregistrés et aucun décès n'a été signalé. Dans les cas d'intoxication, le rôle du paraméthoxybutyrylfentanyl n'était pas clair en raison de la présence d'autres opioïdes. Cette substance n'a aucune utilité thérapeutique. À l'heure actuelle, il existe peu de preuves de l'ampleur des dommages que le paraméthoxybutyrylfentanyl pourrait causer permettant de justifier son placement sous contrôle international.

Recommandation 1.2 : Le Comité a recommandé que le paraméthoxybutyrylfentanyl (*N*-(4-méthoxyphényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]butanamide) soit maintenu sous surveillance par le Secrétariat de l'OMS.

1.3 Ortho-fluorofentanyl

Identification de la substance

L'ortho-fluorofentanyl (*N*-(2-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide) est un analogue synthétique de l'analgésique opioïde appelé fentanyl. Il a deux isomères de position (le para-fluorofentanyl et le meta-fluorofentanyl).

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

L'ortho-fluorofentanyl n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder directement à un examen critique compte tenu d'informations portées à

l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Les données relatives à la liaison avec les récepteurs indiquent que l'ortho-fluorofentanyl se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , avec une sélectivité largement plus importante qu'au niveau des récepteurs opioïdes κ et δ . Aucune étude préclinique ou clinique n'a été publiée. Cependant, les caractéristiques cliniques constatées dans les cas d'intoxication non mortelle sont des effets caractéristiques des opioïdes tels que la perte de conscience, la constriction des pupilles et la dépression respiratoire. Les effets de l'ortho-fluorofentanyl peuvent être traités par l'administration de naloxone, un antagoniste opioïde, ce qui confirme encore une fois que cette substance agit comme un agoniste opioïde.

Potentiel de dépendance

Aucune étude sur le potentiel de dépendance de l'ortho-fluorofentanyl chez les humains ou les animaux de laboratoire n'a été menée. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action, il devrait entraîner une dépendance semblable à celle induite par d'autres opioïdes.

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

Aucune étude préclinique ou clinique ne permet d'évaluer le potentiel d'abus de l'ortho-fluorofentanyl. Il existe des preuves de son utilisation dans plusieurs pays, notamment des saisies en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Un certain nombre de décès confirmés associés à cette substance ont été signalés. L'ortho-fluorofentanyl est vendu comme de l'héroïne ou utilisé comme adjuvant dans l'héroïne. Un certain nombre de décès ont été associés à cette substance (1 en Europe et 16 aux États-Unis depuis 2016). En raison de la réaction croisée de l'ortho-fluorofentanyl aux immuno-essais standards du fentanyl, il est possible que des décès dus à l'ortho-fluorofentanyl aient été attribués au fentanyl et, par conséquent, que le nombre de décès associés à cette substance soit sous-estimé. Plusieurs pays de différentes régions du monde ont placé l'ortho-fluorofentanyl sous contrôle.

Utilité thérapeutique

L'ortho-fluorofentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Recommandation

L'ortho-fluorofentanyl est un agoniste des récepteurs opioïdes qui est susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Le peu de données dont on dispose indiquent qu'il a des effets nocifs caractéristiques des opioïdes, y compris le risque de décès par dépression respiratoire. Il cause des dommages considérables et ne présente aucun intérêt thérapeutique. Étant donné qu'il est susceptible de donner lieu à des abus et qu'il produit des effets nocifs analogues à ceux de nombreux autres opioïdes inscrits au Tableau I de la Convention de 1961 :

Recommandation 1.3 : Le Comité a recommandé d'inscrire l'ortho-fluorofentanyl (*N*-(2-fluorophényl)-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide) au Tableau I de la Convention de 1961.

1.4 Méthoxyacétyl fentanyl

Identification de la substance

Le méthoxyacétyl fentanyl (2-méthoxy-*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide) est un analogue synthétique de l'opioïde appelé fentanyl. D'après les échantillons obtenus lors de saisies et à d'autres occasions, il peut se présenter sous forme de poudre, de liquide et de comprimés.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le méthoxyacétyl fentanyl n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le méthoxyacétyl fentanyl se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , avec une sélectivité largement plus importante qu'au niveau des récepteurs opioïdes κ et δ , et il a été démontré qu'il agissait comme un agoniste des récepteurs opioïdes μ . Chez l'animal, il produit une analgésie d'une puissance supérieure à celle de la morphine et proche de celle du fentanyl. L'analgésie peut être bloquée par la naltrexone, un antagoniste opioïde, ce qui confirme que son mécanisme d'action est caractéristique des opioïdes.

Chez l'humain, le risque aigu le plus grave pour la santé est la dépression respiratoire qui, en cas de surdose, peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. Cet effet correspond au mécanisme d'action des opioïdes.

Potentiel de dépendance

Aucune étude sur le potentiel de dépendance du méthoxyacétyl fentanyl chez les humains ou les animaux de laboratoire n'a été menée. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action, cette substance devrait entraîner une dépendance semblable à celle induite par d'autres opioïdes.

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

Les études de discrimination menées pour connaître les effets subjectifs du méthoxyacétyl fentanyl chez les animaux ont montré que ses effets étaient semblables à ceux de la morphine. Il a également été constaté que cette substance diminuait le niveau d'activité. Tous ces effets ont été bloqués par l'administration de naltrexone, un antagoniste opioïde. Compte tenu de son action sur les récepteurs opioïdes et de ses effets sur les animaux, il semble que le méthoxyacétyl fentanyl puisse faire l'objet d'un abus comparable à celui des autres opioïdes.

Il a été établi que le méthoxyacétyl fentanyl était injecté ou inhalé lorsqu'il se présentait sous forme de poudre. Un grand nombre de saisies ont été signalées en Europe et aux États-Unis. Un certain nombre de décès lors desquels l'autopsie a révélé la présence de méthoxyacétyl fentanyl ont été signalés en Europe et aux États-Unis. Si d'autres substances étaient présentes dans la plupart des cas, le méthoxyacétyl fentanyl était considéré comme la cause du décès ou un facteur majeur dans nombre d'entre eux. Plusieurs pays ont placé le méthoxyacétyl fentanyl sous contrôle en vertu de leur législation nationale.

Utilité thérapeutique

Le méthoxyacétyl fentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Le Comité a considéré que cette substance avait un potentiel d'abus et de dépendance élevés. Il s'agit d'un agoniste opioïde plus puissant que la morphine et son utilisation a contribué à un grand nombre de décès dans différentes régions. Cette substance n'a aucune utilité thérapeutique et elle présente un risque important pour la santé publique. Le Comité a estimé que les éléments qui attestaient l'abus de cette substance justifiaient son placement sous contrôle international.

Recommandation 1.4 : Le Comité a recommandé d'inscrire le méthoxyacétyl fentanyl (2-méthoxy-*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide) au Tableau I de la Convention de 1961.

1.5 Cyclopropylfentanyl

Identification de la substance

Le cyclopropylfentanyl (*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]cyclopropanecarboxamide) est un analogue synthétique de l'opioïde appelé fentanyl. D'après les échantillons obtenus lors de saisies et à d'autres occasions, il peut se présenter sous forme de poudre, de liquide et de comprimés.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le cyclopropylfentanyl n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le cyclopropylfentanyl se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , avec une sélectivité largement plus importante qu'au niveau des récepteurs opioïdes κ et δ . Il n'y a pas d'autres données disponibles issues d'études contrôlées concernant les actions et les effets du cyclopropylfentanyl. Compte tenu de son rôle dans de nombreux décès, tel qu'indiqué ci-dessous, il est raisonnable de considérer que le cyclopropylfentanyl agit comme un agoniste des récepteurs opioïdes μ , de manière analogue à la morphine et au fentanyl.

Potentiel de dépendance

Aucune étude préclinique ou clinique relative à la dépendance au cyclopropylfentanyl n'a été publiée. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action, cette substance devrait entraîner une dépendance semblable à celle induite par d'autres opioïdes.

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

Un grand nombre de saisies de cyclopropylfentanyl ont été signalées dans plusieurs pays de différentes régions du monde. Dans certains pays, il figure parmi les analogues du fentanyl le plus souvent détectés lors des autopsies. Dans presque tous les cas d'intoxication mortelle, il a été établi que le cyclopropylfentanyl avait causé la mort ou y avait contribué, même lorsque d'autres substances étaient présentes.

Utilité thérapeutique

Le cyclopropylfentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Recommandation

Les données disponibles indiquent que le cyclopropylfentanyl a un mode d'action et des effets similaires à ceux des opioïdes. Il a fait l'objet d'un trafic important et plusieurs modes d'administration ont été utilisés. Son utilisation a été associée à un grand nombre de décès et, pour la plupart d'entre eux, elle était la principale cause de décès. Le cyclopropylfentanyl n'a aucun usage thérapeutique reconnu et cause des dommages considérables.

Recommandation 1.5 : Le Comité a recommandé d'inscrire le cyclopropylfentanyl (*N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]cyclopropanecarboxamide) au Tableau I de la Convention de 1961.

2. Cannabinoïdes de synthèse

2.1 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 trouve sous forme de poudre, en solution ou pulvérisé sur des matériaux herbeux qui ressemblent à du cannabis. Il

est vendu comme encens à base de plantes ou comme produit de marque sous divers noms.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

L'ADB-FUBINACA n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

L'ADB-FUBINACA est similaire à d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes actuellement placés sous contrôle au titre de la Convention de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, sur lesquels il exerce une action d'agoniste plein, comme le démontrent les études *in vitro*. L'efficacité et la puissance de l'ADB-FUBINACA sont nettement supérieures à celles du Δ⁹-THC. Les signes cliniques d'intoxication comprennent la confusion, l'agitation, la somnolence, l'hypertension et la tachycardie, comme pour d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes.

Potentiel de dépendance

Aucune étude expérimentale contrôlée examinant le potentiel de dépendance de l'ADB-FUBINACA chez les humains ou les animaux n'a été publiée. Cependant, dans la mesure où il agit sur le système nerveux central par son action d'agoniste plein des récepteurs CB₁, l'ADB-FUBINACA devrait entraîner une dépendance semblable ou supérieure à celle du cannabis.

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

L'ADB-FUBINACA est vendu et utilisé comme substitut du cannabis. Il est toujours fumé ou vapoté (c'est-à-dire consommé à l'aide d'une cigarette électronique) mais, en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse (les substances sont pulvérisées sur des matériaux herbeux), les utilisateurs ignorent souvent la substance qu'ils consomment. Les rapports signalant la détection d'ADB-FUBINACA dans des échantillons biologiques ont montré que l'utilisation de cette substance avait contribué à l'apparition d'effets indésirables graves chez les humains, pouvant aller jusqu'à la mort. Toutefois, il a également été noté que d'autres substances, y compris d'autres cannabinoïdes de synthèse, avaient été détectées dans l'urine ou le sang à la suite d'intoxications non mortelles et mortelles, ainsi que dans les produits consommés. Des preuves de l'utilisation de cette substance ont été recueillies en Europe, en Asie et aux États-Unis. Compte tenu de l'existence d'abus et des dommages associés à sa consommation, l'ADB-FUBINACA a été placé sous contrôle national dans un certain nombre de pays de différentes régions.

Utilité thérapeutique

Il n'y a actuellement aucune utilisation médicale ou vétérinaire autorisée de cette substance.

Recommandation

L'ADB-FUBINACA est un agoniste synthétique des récepteurs cannabinoïdes, consommé en fumant des matériaux herbeux sur lesquels il a été pulvérisé ou en inhalant les vapeurs issues du chauffage de cette substance en solution. Son mode d'action donne à penser qu'il est susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Sa consommation a été associée à de nombreux effets nocifs graves, y compris la mort. Ces effets sont similaires à ceux produits par d'autres cannabinoïdes de synthèse dont le mécanisme d'action est identique et qui sont

inscrits au Tableau II de la Convention de 1971. Il ne présente aucun intérêt thérapeutique.

Recommandation 2.1 : Le Comité a recommandé d'inscrire 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 de 1971.

2.2 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 connu sous le nom de MMB-FUBINACA et AMB-FUBINACA. Il se trouve sous forme de poudre, en solution ou pulvérisé sur des matériaux herbeux qui ressemblent à du cannabis. Il est vendu comme encens à base de plantes ou comme produit de marque sous divers noms.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le FUB-AMB n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le FUB-AMB est similaire à d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes actuellement placés sous contrôle au titre de la Convention de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, sur lesquels il exerce une action d'agoniste plein, comme le démontrent les études *in vitro*. L'efficacité et la puissance du FUB-AMB sont nettement supérieures à celles du Δ⁹-THC. Il a les mêmes effets que d'autres cannabinoïdes de synthèse, notamment une dépression grave du système nerveux central, ce qui entraîne une altération du comportement et un ralentissement de la parole.

Potentiel de dépendance

Aucune étude expérimentale contrôlée examinant le potentiel de dépendance du FUB-AMB chez les humains ou les animaux n'a été publiée. Cependant, dans la mesure où il agit sur le système nerveux central par son action d'agoniste plein des récepteurs CB₁, le FUB-AMB devrait entraîner une dépendance semblable ou supérieure à celle du cannabis.

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

Conformément à son action d'agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB₁, en adaptant la dose utilisée, le FUB-AMB produit les mêmes effets de stimulus discriminatif que le Δ⁹-THC chez les souris, par différents modes d'administration. Cela laisse penser que son potentiel d'abus est au moins aussi important que celui du Δ⁹-THC.

L'utilisation de FUB-AMB a été attestée en Europe, aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande. Habituellement, le FUB-AMB est fumé ou vapoté (c'est-à-dire consommé à l'aide d'une cigarette électronique) mais, en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse (les substances sont pulvérisées sur des matériaux herbeux), les utilisateurs ignorent souvent la substance qu'ils consomment.

L'utilisation de FUB-AMB a été confirmée dans des rapports signalant un cas d'intoxication de masse aux États-Unis, le symptôme prédominant étant une dépression grave du système nerveux central, entraînant une altération du comportement et un ralentissement de la parole. En Nouvelle-Zélande, au moins 20 décès liés à l'utilisation de FUB-AMB ont été signalés. Il a été noté que les

quantités de FUB-AMB contenues dans les produits confisqués étaient de 2 à 25 fois supérieures à celles signalées lors des incidents survenus aux États-Unis.

Utilité thérapeutique

Il n'y a actuellement aucune utilisation médicale ou vétérinaire autorisée de cette substance.

Recommandation

Le FUB-AMB est un agoniste synthétique des récepteurs cannabinoïdes, consommé en fumant des matériaux herbeux sur lesquels il a été pulvérisé ou en inhalant les vapeurs issues du chauffage de cette substance en solution. Son mode d'action donne à penser qu'il est susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Sa consommation a été associée à de nombreux effets nocifs graves, y compris un certain nombre de décès. Son mécanisme d'action et son mode de consommation sont similaires à ceux d'autres cannabinoïdes de synthèse inscrits au Tableau II de la Convention de 1971. Il ne présente aucun intérêt thérapeutique.

Recommandation 2.2 : Le Comité a recommandé d'inscrire le FUB-AMB (méthyl (2S)-2-({1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1H-indazole-3-carbonyl}amino)-3-méthylbutanoate) au Tableau II de la Convention de 1971.

2.3 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 connu sous le nom de MAB-CHMINACA. Il se trouve sous forme de poudre, en solution ou pulvérisé sur des matériaux herbeux qui ressemblent à du cannabis. Il est vendu comme encens à base de plantes ou comme produit de marque sous divers noms.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

L'ADB-CHMINACA n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

L'ADB-CHMINACA est similaire à d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes actuellement placés sous contrôle au titre de la Convention de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, sur lesquels il exerce une action d'agoniste plein, comme le démontrent les études *in vitro*. L'efficacité et la puissance de l'ADB-CHMINACA sont nettement supérieures à celles du Δ⁹-THC et il s'agit de l'un des cannabinoïdes de synthèse les plus puissants étudiés à ce jour. Les effets que cette substance produit sur le système nerveux central sont similaires à ceux d'autres cannabinoïdes de synthèse. L'ADB-CHMINACA induit une diminution de l'activité locomotrice chez les souris, qui évolue en fonction du temps et de la dose consommée. Les effets se font ressentir rapidement et durent longtemps.

Les signes et symptômes d'intoxication découlant de l'utilisation de cette substance comprennent la tachycardie, l'apathie, l'agitation, l'agressivité, les convulsions, l'hyperémèse, les troubles de la parole, le délire et la mort subite. Ils correspondent aux effets d'autres cannabinoïdes de synthèse.

Potentiel de dépendance

Aucune étude expérimentale contrôlée examinant le potentiel de dépendance de l'ADB-CHMINACA chez les humains ou les animaux n'a été publiée. Cependant,

dans la mesure où il agit sur le système nerveux central par son action d'agoniste plein des récepteurs CB₁, l'ADB-CHMINACA devrait entraîner une dépendance semblable ou supérieure à celle du cannabis.

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

Conformément à son action d'agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB₁, l'ADB-CHMINACA s'est entièrement substitué au Δ⁹-THC dans les études de discrimination. Cela laisse penser que son potentiel d'abus est au moins aussi important que celui du Δ⁹-THC.

Des preuves de l'utilisation de cette substance ont été recueillies en Europe, aux États-Unis et au Japon, y compris des cas de conduite sous son emprise. Elle est toujours fumée ou vapotée (c'est-à-dire consommé à l'aide d'une cigarette électronique) mais, en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse (les substances sont pulvérisées sur des matériaux herbeux), les utilisateurs ignorent souvent la substance qu'ils consomment.

L'utilisation d'ADB-CHMINACA a été confirmée par des analyses réalisées dans plusieurs cas de maladies graves et de décès causés par cette substance aux États-Unis. En Europe, 13 décès liés à l'utilisation d'ADB-CHMINACA ont été signalés entre 2014 et 2016. Un autre a été signalé au Japon.

Utilité thérapeutique

Il n'y a actuellement aucune utilisation médicale ou vétérinaire autorisée de cette substance.

Recommandation

L'ADB-CHMINACA est un agoniste synthétique des récepteurs cannabinoïdes, consommé en fumant des matériaux herbeux sur lesquels il a été pulvérisé ou en inhalant les vapeurs issues du chauffage de cette substance en solution. Ses effets sont similaires à ceux d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes inscrits au Tableau II de la Convention de 1971. Son mode d'action donne à penser qu'il est susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Son utilisation a entraîné de nombreux cas d'intoxication grave et de décès. Il est prouvé que l'ADB-CHMINACA a été associé à des intoxications mortelles et non mortelles dans un certain nombre de pays. Cette substance cause des dommages considérables et ne présente aucun intérêt thérapeutique.

Recommandation 2.3 : Le Comité a recommandé d'inscrire 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 de 1971.

2.4 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 trouve sous forme de poudre, en solution ou pulvérisé sur des matériaux herbeux qui ressemblent à du cannabis. Il est vendu comme encens à base de plantes ou comme produit de marque sous divers noms.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le CUMYL-4CN-BINACA n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Le CUMYL-4CN-BINACA est similaire à d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes actuellement placés sous contrôle au titre de la Convention de 1971. Il se fixe à la fois sur les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, sur lesquels il exerce une action d'agoniste plein, comme le démontrent les études *in vitro*. L'efficacité et la puissance du CUMYL-4CN-BINACA sont nettement supérieures à celles du Δ^9 -THC, et les effets qu'il produit sur le système nerveux central sont similaires à ceux d'autres cannabinoïdes de synthèse. Les données ont montré qu'il entraînait une hypothermie chez les souris, comme d'autres agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB₁.

Potentiel de dépendance

Aucune étude expérimentale contrôlée examinant le potentiel de dépendance du CUMYL-4CN-BINACA chez les humains ou les animaux n'a été publiée. Cependant, dans la mesure où il agit sur le système nerveux central par son action d'agoniste plein des récepteurs CB₁, le CUMYL-4CN-BINACA devrait entraîner une dépendance semblable ou supérieure à celle du cannabis.

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

Conformément à son action d'agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB₁, le CUMYL-4CN-BINACA s'est entièrement substitué au Δ^9 -THC dans les études de discrimination. Cela laisse penser que son potentiel d'abus est au moins aussi important que celui du Δ^9 -THC.

À l'heure actuelle, des preuves de l'utilisation de CUMYL-4CN-BINACA n'ont été recueillies qu'en Europe, mais cela pourrait être dû à une sous-déclaration, y compris en raison du manque de moyens de détection dans d'autres pays. En Europe, le CUMYL-4CN-BINACA fait partie des cannabinoïdes de synthèse les plus fréquemment saisis. Il est toujours fumé ou vapoté (c'est-à-dire consommé à l'aide d'une cigarette électronique) mais, en raison de la nature des produits à base de cannabinoïdes de synthèse (les substances sont pulvérisées sur des matériaux herbeux), les utilisateurs ignorent souvent la substance qu'ils consomment.

Le CUMYL-4CN-BINACA a été à l'origine de plusieurs cas d'intoxication non mortelle. Sa présence a été confirmée par des analyses dans 11 cas de décès et cinq cas d'intoxication non mortelle en Europe. Dans deux cas mortels, cette substance était la seule présente.

Utilité thérapeutique

Il n'y a actuellement aucune utilisation médicale ou vétérinaire autorisée de cette substance.

Recommandation

Le CUMYL-4CN-BINACA est un agoniste synthétique des récepteurs cannabinoïdes, consommé en fumant des matériaux herbeux sur lesquels il a été pulvérisé ou en inhalant les vapeurs issues du chauffage de cette substance en solution. Il est vendu sous des noms très divers. Ses effets sont similaires à ceux d'autres agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes inscrits au Tableau II de la Convention de 1971. Son mode d'action donne à penser qu'il est susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Il est prouvé qu'il a été associé à des intoxications mortelles et non mortelles dans un certain nombre de pays. Cette substance cause des dommages considérables et ne présente aucun intérêt thérapeutique.

Recommandation 2.4 : Le Comité a recommandé d'inscrire le CUMYL-4CN-BINACA (1-(4-cyanobutyl)-N-(2-phénylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide) au Tableau II de la Convention de 1971.

3. Cathinone

3.1 *N*-éthylnorpentylone

Identification de la substance

La *N*-éthylnorpentylone (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)pentan-1-one) est un analogue des cathinones de synthèse substituées sur le cycle qui est apparu dans les années 1960, lors de la mise au point de médicaments. Cette substance est également connue sous le nom d'éphylone et appelée à tort *N*-éthylpentylone. À l'état pur, la *N*-éthylnorpentylone est un mélange racémique qui se présente sous forme de poudre ou de solide cristallin. Cependant, cette substance est généralement présentée sous forme de gélule, de comprimé, de pilule ou de poudre, souvent vendue comme de l'« ecstasy » ou de la MDMA. Elle est également disponible sous son nom propre et proposée à la vente sur Internet.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

La *N*-éthylnorpentylone n'a jamais fait l'objet d'un préexamen ou d'un examen critique de la part du Comité d'experts de la pharmacodépendance. Il a été proposé de procéder à un examen critique compte tenu d'informations portées à l'attention de l'OMS selon lesquelles cette substance présentait des risques graves pour la santé publique et n'avait aucun usage thérapeutique reconnu.

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

Les informations disponibles suggèrent que la *N*-éthylnorpentylone est un stimulant psychomoteur. Elle produit chez les consommateurs des effets propres aux stimulants psychomoteurs, y compris l'agitation, la paranoïa, la tachycardie et la transpiration, qui correspondent aux effets d'autres cathinones substituées et stimulants du système nerveux central. Le lien de causalité avec la consommation de *N*-éthylnorpentylone seule n'a pas pu être établi pour tous les effets nocifs signalés, mais il semble que les effets observés correspondent à ceux d'autres stimulants psychomoteurs, notamment dans certains cas un arrêt cardiaque.

Le mécanisme d'action moléculaire de la *N*-éthylnorpentylone est similaire à celui des cathinones de synthèse MDPV et α -PVP, toutes deux inscrites au Tableau II de la Convention de 1971. Des études *in vitro* ont montré que la *N*-éthylnorpentylone inhibait la réabsorption de la dopamine, de la noradrénaline et, dans une moindre mesure, de la sérotonine, ce qui correspond aux effets d'autres cathinones substituées étroitement apparentées dont le potentiel d'abus est connu, et de la cocaïne.

Aucune donnée n'indique que la *N*-éthylnorpentylone peut être convertie en une substance actuellement visée par les conventions internationales relatives au contrôle des drogues.

Potentiel de dépendance

Aucune étude expérimentale contrôlée examinant le potentiel de dépendance de la *N*-éthylnorpentylone chez les humains ou les animaux n'a été publiée. Toutefois, compte tenu de son action sur le système nerveux central, cette substance devrait pouvoir provoquer un état de dépendance similaire à celui d'autres stimulants, comme ceux qui sont inscrits au Tableau II de la Convention de 1971.

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

Dans les études de discrimination réalisées sur des rongeurs, la *N*-éthylnorpentylone s'est entièrement substituée à la méthamphétamine et la cocaïne, et il a également été démontré qu'elle faisait augmenter le niveau d'activité. Cela semble indiquer que son potentiel d'abus est similaire à celui d'autres stimulants psychomoteurs.

Le présence de *N*-éthylnorpentylone a été détectée dans des fluides biologiques recueillis dans un certain nombre de cas impliquant des effets nocifs, parfois mortels. Cette substance est souvent consommée en association avec d'autres drogues. Les

utilisateurs peuvent ne pas être conscients des risques supplémentaires associés à la consommation de *N*-éthylnorpentylone, seule ou avec d'autres drogues. Ils peuvent également ne pas être au courant de la dose exacte ou du composé ingéré.

Un certain nombre de pays dans diverses régions ont signalé l'utilisation ou la détection de cette substance dans des matériaux saisis ou dans des échantillons biologiques, y compris dans des cas de conduite sous l'emprise de drogues. Les États-Unis ont signalé une augmentation des saisies au cours des deux dernières années. La présence de *N*-éthylnorpentylone a été détectée dans des fluides biologiques prélevés dans des cas d'intoxication mortelle et non mortelle et, au total, 125 rapports toxicologiques en ont fait état entre 2016 et 2018.

Les données disponibles laissent donc penser que la *N*-éthylnorpentylone peut donner lieu à un abus.

Utilité thérapeutique

La *N*-éthylnorpentylone n'a aucun usage thérapeutique reconnu.

Recommandation

La *N*-éthylnorpentylone est une cathinone de synthèse dont les effets sont similaires à ceux d'autres cathinones de synthèse inscrites au Tableau II de la Convention de 1971. Son mode d'action et ses effets correspondent à ceux d'autres stimulants du système nerveux central, tels que la cocaïne, ce qui indique qu'elle est fortement susceptible de faire l'objet d'abus et de conduire à la dépendance. Il existe des preuves de son utilisation dans un certain nombre de pays de diverses régions et cette utilisation a entraîné des intoxications mortelles et non mortelles. Cette substance cause des dommages considérables et ne présente aucun intérêt thérapeutique. En conséquence :

Recommandation 3.1 : Le Comité a recommandé d'inscrire la *N*-éthylnorpentylone (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)pentan-1-one) au Tableau II de la Convention de 1971.

4. Médicaments

4.1 Prégabaline

Identification de la substance

Nom chimique de la prégabaline : acide (3*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

La prégabaline a fait l'objet d'un préexamen à la trente-neuvième réunion du Comité d'experts de la pharmacodépendance en novembre 2017.

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

La prégabaline est un inhibiteur de la sous-unité *alpha-2-delta* des canaux calciques tensiodépendants. Par ce mécanisme, elle diminue la libération de neurotransmetteurs comme le glutamate, la noradrénaline et la substance P. Il semble que ses effets thérapeutiques proviennent du fait qu'elle réduit l'activation des neurones hyperactifs sans affecter l'activation normale des autres neurones. Le ou les mécanismes par lesquels la prégabaline produit des effets euphorisants ou induit une dépendance physique sont inconnus.

Bien qu'elle soit un analogue chimique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur, la prégabaline n'influence pas l'action du GABA, ni par les récepteurs GABA ni par les récepteurs benzodiazépine. Toutefois, on a constaté que la prégabaline produisait des effets semblables à ceux de substances contrôlées, comme les benzodiazépines, qui augmentent l'action du GABA.

Potentiel de dépendance

Le développement d'une tolérance aux effets de la prégabaline, en particulier aux effets euphorisants, a été constaté. Un certain nombre de rapports ont fait état de l'existence d'une dépendance physique à la prégabaline chez les humains. Les symptômes de sevrage qui surviennent après l'arrêt brusque de la consommation incluent l'insomnie, les nausées, les maux de tête, l'anxiété, la transpiration et la diarrhée. Les données actuelles indiquent que l'apparition et la gravité des symptômes de sevrage peuvent être liées à la dose administrée et que, par conséquent, ceux qui consomment des quantités supérieures à la dose thérapeutique normale y sont plus exposés. Aux doses thérapeutiques, les symptômes de sevrage peuvent être atténués grâce à une diminution graduelle de la consommation.

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

Bien que certaines études précliniques aient démontré des effets renforçateurs de la prégabaline en utilisant des modèles d'auto-administration et de préférence de place conditionnée, dans l'ensemble leurs résultats sont contradictoires et peu concluants.

Lors des essais cliniques, des patients ont signalé un état d'euphorie, bien que la tolérance à cet effet se développe rapidement. Très peu de travaux de recherche ont été menés en laboratoire sur des humains, et seule la consommation de doses relativement faibles de prégabaline a été testée sur un échantillon de la population générale ; les résultats indiquaient un faible risque d'abus. Toutefois, les effets d'une dose plus élevée de prégabaline administrée à des consommateurs d'alcool ou de médicaments sédatifs ou hypnotiques ont été jugés similaires à ceux du diazépam, ce qui indique un risque d'abus.

La prégabaline est plus susceptible d'être consommée par des personnes qui prennent d'autres médicaments psychoactifs (en particulier des opioïdes), ce qui pourrait entraîner des effets nocifs importants dans ces sous-populations. Les effets indésirables de la prégabaline comprennent des étourdissements, une vision floue, des troubles de la coordination et de l'attention, la somnolence, la confusion et une altération de la pensée. D'autres effets nocifs ont également été associés à l'utilisation non médicale de la prégabaline, notamment l'apparition de pensées suicidaires et la diminution des facultés de conduite. Dans un certain nombre de pays, des utilisateurs de prégabaline ont demandé à recevoir un traitement pour leur dépendance à cette drogue. Bien que la prégabaline ait été citée comme la principale cause de décès dans plus de 30 cas documentés de surdose mortelle, très peu étaient dus à l'utilisation de prégabaline seule. Dans la majorité des cas, d'autres déprimeurs du système nerveux central, comme les opioïdes et les benzodiazépines, avaient également été consommés.

On ne dispose que de peu d'information sur l'ampleur du commerce illicite de la prégabaline, mais il existe des preuves de commercialisation illicite par l'intermédiaire de pharmacies en ligne.

La prégabaline est sous contrôle national dans de nombreux pays de différentes régions du monde.

Utilité thérapeutique

La prégabaline est utilisée pour le traitement des douleurs neuropathiques, y compris celles associées à la neuropathie diabétique périphérique et à la névralgie postzostérienne, de la fibromyalgie et de l'anxiété, ainsi que pour le traitement d'appoint des crises convulsives partielles. Les conditions précises dans lesquelles la prescription de prégabaline est autorisée varient selon les pays. La prégabaline a également été utilisée pour des affections telles que les troubles liés à la consommation de substances, le sevrage alcoolique, le syndrome des jambes sans repos et les migraines.

Recommandation

Le Comité a noté la préoccupation croissante suscitée par l'abus de prégabaline dans de nombreux pays. Un certain nombre de cas de dépendance ont été signalés et il est de plus en plus souvent fait état des dommages que cette substance provoque. Bien que ces problèmes se concentrent dans certaines populations toxicomanes, il existe peu de données sur l'ampleur de l'abus de prégabaline dans la population générale. Le Comité a également noté que l'utilisation de la prégabaline à des fins thérapeutiques était autorisée pour un large éventail de pathologies, dont certaines pour lesquelles il existait peu d'autres traitements. Étant donné le peu de données disponibles concernant l'abus de prégabaline :

Recommandation 4.1 : Le Comité a recommandé que la prégabaline (acide (3S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque) ne soit pas inscrite aux tableaux, mais qu'elle soit maintenue sous surveillance par le Secrétariat de l'OMS.

4.2 Tramadol*Identification de la substance*

Le tramadol ((1R*,2R*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol) est une poudre blanche, amère, cristalline et inodore, soluble dans l'eau et dans l'éthanol. Le tramadol est commercialisé sous forme de sel de chlorhydrate, dans différentes préparations pharmaceutiques administrées par voie orale (comprimés, gélules), sublinguale (gouttes), nasale, rectale (suppositoires), intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire. Il peut également être associé à de l'acétaminophène (paracétamol). Les préparations de tramadol sont disponibles en formulations à libération immédiate et prolongée.

Historique des examens effectués par l'Organisation mondiale de la Santé

Le Comité d'experts de la pharmacodépendance a envisagé de réaliser un examen critique du tramadol à cinq reprises, en 1992, 2000, 2002, 2006 et 2014. Un préexamen a été réalisé à la trente-neuvième réunion du Comité, en novembre 2017. À cette occasion, il a été recommandé que le tramadol fasse l'objet d'un examen critique à une prochaine réunion. Le Comité a demandé au Secrétariat de l'OMS de recueillir de plus amples données à l'appui de cet examen, notamment des informations sur l'ampleur des problèmes liés au mésusage de cette substance dans les États Membres. En outre, il a sollicité des informations sur l'usage médical du tramadol, en particulier sur la mesure dans laquelle les pays à faible revenu et les organismes d'aide et de secours l'utilisaient, voire en dépendaient, pour l'analgésie. Comme suite à ces demandes, le Secrétariat de l'OMS a recueilli des données auprès des États Membres et des organismes humanitaires sur l'ampleur de l'usage médical du tramadol et de son mésusage, ainsi que sur le niveau de contrôle mis en œuvre dans les pays.

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

Le tramadol est un analgésique opioïde faible qui produit des effets semblables à ceux des opioïdes, principalement en raison de son métabolite, le O-desméthyltramadol (M1). On pense également que l'effet analgésique du tramadol est dû à son action sur les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques. Les effets indésirables du tramadol correspondent à son double mécanisme d'action, à la fois opioïde et non opioïde. Il s'agit notamment d'étourdissements, de nausées, de constipation et de maux de tête. En cas de surdose, des symptômes comme la léthargie, les nausées, l'agitation, l'agressivité, la tachycardie, l'hypertension et d'autres complications cardiaques, les complications rénales, les convulsions, la dépression respiratoire et le coma ont été signalés. La consommation de tramadol associé à d'autres substances sérotoninergiques peut provoquer un syndrome de sérotonine (un ensemble de symptômes associés à des concentrations élevées de sérotonine, notamment une température corporelle élevée, l'agitation, la confusion, des réflexes exacerbés et des tremblements, qui peuvent entraîner des convulsions et un arrêt respiratoire). La

présence de tramadol a été détectée dans un certain nombre de décès. Dans de nombreux cas, d'autres drogues étaient également présentes, y compris des opioïdes, des benzodiazépines et des antidépresseurs, mais des décès causés par le tramadol seul ont aussi été signalés.

Potentiel de dépendance

D'après les données disponibles, le développement d'une dépendance physique au tramadol dépend de la quantité consommée, et l'administration de doses supérieures aux doses thérapeutiques entraîne une dépendance semblable à celle causée par la morphine et d'autres opioïdes comme l'oxycodone et la méthadone. Un nombre considérable de personnes demandant un traitement pour une dépendance au tramadol a été signalé. Les symptômes de sevrage comprennent les symptômes caractéristiques des opioïdes, comme les douleurs, la transpiration, la diarrhée et l'insomnie, mais aussi d'autres symptômes inhabituels, liés à l'activité noradrénergique et sérotoninergique, comme les hallucinations, la paranoïa, la confusion et les troubles sensoriels. L'utilisation de faibles doses de tramadol sur de longues périodes est associée à un moindre risque de dépendance.

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

L'imagerie cérébrale a montré que le tramadol activait le circuit de la récompense associé à l'abus de substances, ce qui est conforme au mécanisme d'action caractéristique des opioïdes. Bien que les expériences consistant à administrer du tramadol à des personnes dans un cadre contrôlé aient démontré qu'il s'agissait d'un médicament de type opioïde, et que le tramadol ait des effets renforçateurs chez les consommateurs habituels d'opioïdes, ces effets semblent plus faibles que ceux produits par des opioïdes comme la morphine et partiellement compensés par les effets désagréables du tramadol comme la transpiration, les tremblements, l'agitation, l'anxiété et l'insomnie.

L'abus, la dépendance et les surdoses associés au tramadol sont devenus de graves problèmes de santé publique dans des pays de plusieurs régions. Dans le passé, des études épidémiologiques avaient fait état d'une tendance plus faible à l'usage abusif de tramadol, par rapport à d'autres opioïdes, mais des informations plus récentes ont indiqué qu'il y avait de plus en plus de consommateurs de tramadol, en particulier dans un certain nombre de pays du Moyen-Orient et d'Afrique. L'offre illicite de tramadol se compose à la fois de médicaments détournés et de médicaments falsifiés contenant de fortes doses de tramadol. Les saisies de tramadol faisant l'objet d'un trafic ont considérablement augmenté ces dernières années, en particulier dans les pays africains.

Cette substance est principalement consommée par voie orale, car l'effet opioïde produit est plus important qu'en utilisant d'autres modes d'administration. Il est peu probable que la consommation de tramadol par injection prenne de l'ampleur. L'abus de tramadol est susceptible d'être influencé par des facteurs génétiques ; certains consommateurs ressentent des effets opioïdes beaucoup plus fortement que d'autres. Le génotype associé à un ressenti plus marqué des effets opioïdes du tramadol se retrouve dans des proportions différentes dans les populations de diverses régions du monde.

De nombreux pays ont placé le tramadol sous contrôle national.

Utilité thérapeutique

Le tramadol est utilisé pour traiter la douleur aiguë et chronique d'intensité modérée à forte. Parmi les affections traitées avec du tramadol, on mentionnera notamment l'arthrose, la douleur neuropathique, la douleur lombaire chronique, la douleur cancéreuse et la douleur postopératoire. Le tramadol a également été utilisé pour le traitement du syndrome des jambes sans repos et la gestion du sevrage des opioïdes. Comme le potentiel d'abus, l'efficacité analgésique et la nature des effets indésirables ressentis sont fortement influencées par des facteurs génétiques. Des études

systématiques ont révélé que la capacité du tramadol à traiter la douleur chronique, comme la douleur cancéreuse, était loin d'être optimale et que ses effets indésirables apparaissaient assez fréquemment.

Le tramadol figure sur les listes nationales de médicaments essentiels de nombreux pays de diverses régions, mais il ne figure pas sur la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels.

Comme il s'agit d'un analgésique opioïde disponible sous forme générique qui n'est pas sous contrôle international, le tramadol est largement utilisé dans de nombreux pays où l'accès à d'autres opioïdes pour le traitement de la douleur est limité. Il est également largement utilisé par les organismes internationaux d'aide et de secours dans les situations d'urgence et de crise pour les mêmes raisons.

Recommandations

Le Comité s'est dit préoccupé par les preuves de plus en plus nombreuses de l'abus de tramadol dans un certain nombre de pays de diverses régions, en particulier l'abus généralisé de tramadol dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Le manque évident d'analgésiques de remplacement pour le traitement des douleurs modérées à fortes, pour lesquelles le tramadol est utilisé, est tout aussi préoccupant. Le Comité était résolument d'avis que l'ampleur de l'abus de tramadol et les preuves des risques pour la santé publique justifiaient que l'on envisage de le placer sous contrôle, mais il a recommandé de ne pas le faire pour le moment afin de ne pas entraver l'accès à cette substance à des fins médicales, surtout dans les pays où le tramadol pouvait être le seul analgésique opioïde disponible ou dans les situations de crise, où l'accès aux autres opioïdes était très limité, voire inexistant.

Le Comité a également vivement engagé l'OMS et ses partenaires à s'attaquer en priorité au problème de l'accessibilité et de la disponibilité nettement insuffisantes des analgésiques opioïdes dans les pays à faible revenu. L'OMS et ses partenaires sont également vivement encouragés à mettre à jour et à diffuser les directives de l'OMS sur la prise en charge de la douleur, à aider les pays à renforcer leurs capacités, et à soutenir les initiatives de prévention et de traitement afin de faire face à la crise du tramadol dans les pays à faible revenu. Le Comité a recommandé à l'OMS et à ses partenaires d'aider les pays à renforcer leurs capacités et mécanismes de réglementation afin de prévenir l'offre et l'usage de tramadol falsifié et de qualité inférieure.

Recommandation 4.2 : Le Comité a recommandé que le Secrétariat de l'OMS continue de surveiller le tramadol et de recueillir des informations sur l'ampleur des problèmes liés à son mésusage et à son utilisation médicale, et que cette substance fasse l'objet d'un examen à une prochaine réunion.
