

UNRESTRICTED
E/OB/3 Rev.1
E/DSB/5 Rev.1
Genève, le 12 novembre 1948.

COMITE CENTRAL PERMANENT DE L'OPIUM
ORGANE DE CONTROLE DES STUPEFIANTS

Le Secrétaire a l'honneur de communiquer ci-joint un memorandum concernant les drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie, rédigé par le Professeur H. Fischer, Professeur de Pharmacologie à l'Université de Zurich, membre du Comité central Permanent de l'Opium nommé membre de l'Organe de contrôle des Stupéfiants.

Drogues synthétiques susceptibles
d'engendrer la toxicomanie.

Dans la lutte contre la production et le commerce illicite des drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie, du type de celles connues sous les noms de dolantine pethidine, demerol (chlorhydrate de l'éther éthylique de l'acide 1-méthyle-1 phényl-piperidine-4 carboxylique-4) et de méthadone (Chlorhydrate de 4-4 Diphényle-6-~~u~~iméthyle-amino-heptanone-3), il importe avant tout de tenir compte du fait qu'il s'agit de produits synthétiques qui - au point de vue chimique, en ce qui concerne leur structure - ne sont pas seuls de leur espèce, mais appartiennent à tout un groupe de produits caractérisés par leurs propriétés analgésiques d'un effet analogue à celui de la morphine. Le contrôle international de ces produits en vertu d'un accord international tel qu'en prévoit le "Projet de Protocole conformément au memorandum E/CN.7/80/Rev.2", projet qui a été communiqué à tous les Etats parties à la Convention, se heurte à des difficultés particulières du fait qu'il doit s'étendre par définition, et comme c'est le cas pour la cocaïne, à tout un groupe chimique de produits qui, ou bien sont eux-mêmes des drogues capables d'engendrer la toxicomanie, ou bien se prêtent plus ou moins facilement à la transformation en de telles drogues. Aussi sera-t-il nécessaire, lorsqu'on élaborera un nouveau texte de convention, de tenir compte de la nécessité de considérer comme des drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie non seulement la dolantine et la méthadone, mais aussi tous les autres produits du même groupe chimique dans la mesure où ils sont eux-mêmes capables d'engendrer la toxicomanie ou susceptibles d'être convertis, par des procédés relativement simples, en drogues capables d'engendrer la toxicomanie. D'ores et déjà, on connaît toute une série de produits qui, en raison de leurs propriétés semblables à celles de la dolantine et de la méthadone, doivent être considérés comme susceptibles d'engendrer la toxicomanie. Etant donné les moyens techniques dont dispose actuellement la chimie industrielle, il y a lieu de prévoir la possibilité que de tels produits soient très rapidement mis en circulation en quantités très considérables

et qu'on découvre encore d'autres drogues synthétiques d'un effet semblable à celui de la morphine et susceptibles d'engendrer la toxicomanie. Dès à présent, l'extension qu'a prise le commerce de la dolantine et de la méthadone doit être un sujet d'inquiétude, car il serait facile pour les industries intéressées de décupler ou de centupler le volume de leur production actuelle de ces produits si l'on ne prend pas des dispositions de contrôle tendant à restreindre le commerce de ces drogues et à le rendre ainsi moins lucratif. Il est donc très urgent d'étendre à ces drogues les dispositions des conventions internationales. Si de telles dispositions interviennent rapidement et dans une mesure suffisante, elles peuvent avoir un effet préventif (et prohibitif) en limitant la production des drogues en question; et contribuer ainsi efficacement à ce que les buts des conventions, dont l'objectif véritable est la prévention de la toxicomanie, soient bien atteints.

On pourra se rendre compte des dangers que présenterait à l'avenir la diffusion des drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie par les quelques exemples suivants qui montrent qu'il ne suffit nullement d'étendre le contrôle aux seuls produits connus sous les noms de dolantine et de méthadone.

1. Drogues à effet analgésique appartenant au groupe de la dolantine

dont l'effet d'engendrer la toxicomanie est probable, si non encore prouvé :

1. Chlorhydrate de 2-Méthyle-dolantine : action analgésique d'une intensité $1\frac{1}{2}$ fois plus grande et d'une durée plus longue que celle de la dolantine.
2. 3-Hydroxy-dolantine : effet analgésique de même intensité que celui de la dolantine.
3. 3-Acétoxy-dolantine : effet analgésique de la même intensité que celui de la dolantine. (Structure semblable à celle de l'héroïne).
4. 3-Méthoxy-dolantine : effet analgésique d'une intensité deux fois moins grande que celui de la dolantine. (Structure semblable à celle de la codéine).
5. Iso-dolantine : effet analgésique deux fois moins puissant mais plus persistant que celui de la dolantine.
6. Méthyle-isodolantine : effet analgésique dont la puissance représente les $\frac{3}{4}$ de celui de la dolantine.

Bien qu'on n'ait pas encore pu faire des observations pharmacologiques et cliniques suffisamment détaillées au sujet du pouvoir de ces drogues d'engendrer la toxicomanie,

il est très probable - étant donné la structure chimique de ces produits et leur action analgésique analogue à celle de la dolantine - qu'il s'agit dans tous ces cas de produits susceptibles d'engendrer la toxicomanie, et qu'il y a donc lieu de les placer provisoirement sous le même contrôle que la dolantine. (Ces produits sont en outre dangereux du fait qu'il est possible de les fabriquer à partir de la dolantine, au moyen de procédés chimiques relativement simples et qu'on peut d'autre part convertir en dolantine certains de ces produits, tels que par exemple la 3-Acétoxy-dolantine.) On se trouve ici en présence de la même situation que jadis dans le cas de la cocaïne, lorsque, au lieu de la cocaïne, des produits semblables à celle-ci ont été jetés sur le marché comme la propionylcocaïne, l'allecocaïne, la benzoylcocaïne, lesquelles on pouvait transformer en cocaïne au moyen de procédés chimiques relativement simples. C'est pour cette raison que les dispositions de l'article 1 de la Convention de 1931 ont été étendues à tous les esters de cocaïne.

On doit donc se féliciter du fait qu'aux termes du "Projet de Protocole destiné à placer sous contrôle international certaines drogues non visées par la Convention de 1931" (E.968, 13 août 1948), la Commission des Stupéfiants, en attendant la décision définitive de l'Organisation mondiale de la Santé, doit prendre une décision provisoire soumettant au contrôle international effectif les drogues synthétiques. * Une autre procédure entraînerait une perte de temps d'un an ou davantage, puisque

* Article 2

La Commission des stupéfiants, à réception de la notification du Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies, communiquée en vertu du paragraphe 1 de l'article premier du présent protocole, examinera aussitôt que possible si les mesures applicables aux drogues comprises dans le groupe I, paragraphe 2 de l'article premier de la Convention de 1931 doivent s'appliquer provisoirement à la drogue en question en attendant les conclusions de l'Organisation mondiale de la Santé sur ladite drogue. Si la Commission des stupéfiants décide que de telles mesures doivent être appliquées provisoirement, cette décision sera communiquée sans délai par le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies aux Etats Parties au présent Protocole, à l'Organisation mondiale de la Santé et au Comité central permanent. Lesdites mesures seront alors appliquées provisoirement à la drogue en question.

l'Organisation mondiale de la Santé ne peut prendre une décision définitive qu'en se fondant sur les résultats d'observations pharmacologiques et cliniques détaillées.*

Le contrôle des stupéfiants a un but éminemment prophylactique; il doit s'exercer dans l'intérêt de la santé publique; autrement, toutes ces mesures n'auraient guère leur raison d'être.

2. Autres dérivés de la piperidine du type dolantine ayant un effet analgésique analogue à celui de la morphine.

1. Ainsi que l'ont montré les essais faits sur des rats le chlorhydrate de la 3-Aethyl-dolantine, (NU 1932) a un effet analgésique qui est environ six fois plus puissant que celui de la morphine;

2. La substance chlorhydrate de "A grec" -1,3 Diméthyle-4-phényle-4 propionoxypipéridine (NU 1196) a un effet analgésique à peu près aussi puissant que celui de la morphine.

3. La substance chlorhydrate de dl"B grec"-1, 3-Diméthyle-4-phényle-4-propionoxypipéridine (NU 1179) produit un effet analgésique à peu près 6 fois plus puissant que celui de la morphine.

* Article 1.

Si l'Organisation mondiale de la Santé constate que la drogue en question est susceptible d'engendrer la toxicomanie ou d'être transformée en un produit susceptible d'engendrer la toxicomanie, elle indiquera dans ses conclusions si on doit appliquer à cette drogue :

(a) Le régime établi par la Convention de 1931 pour les drogues spécifiées au paragraphe 2, article 1, groupe I de cette convention,

ou (b) Le régime établi par la Convention de 1931 pour les drogues spécifiées au paragraphe 2, article 1, groupe II de cette convention.

4. La substance chlorhydrate de 1 Méthyle-3-éthyle-4-phényle-4-acetoxypipéridine (NU 1959) produit un effet analgésique qui est à peu près deux fois moins fort que celui de la morphine.

5. La substance tartrate de 1-B-1, 3-Diméthyle-4-phényle-4-propionoxypipéridine (NU 1832) produit un effet analgésique qui est à peu près six fois plus puissant que celui de la morphine.

D'ores et déjà, on connaît d'autres produits de constitution analogue produisant un effet analgésique semblable à celui de la morphine. Toutes ces combinaisons sont efficaces non seulement s'ils sont administrés sous forme d'injections hypodermiques mais aussi s'ils sont absorbés par voie buccale.

En outre, des essais faits sur des rats ont montré qu'il se produit des phénomènes d'accoutumance; la combinaison NU 1932 engendre l'accoutumance aussi rapidement que la morphine; le produit NU 1832 à sous ce rapport un effet moins rapide; on n'a constaté aucun symptôme d'accoutumance à la suite de l'emploi du NU 1196 (du moins de tels symptômes ne sont-ils pas apparus au cours d'une durée d'essai de sept semaines).

Etant donné les propriétés de ces produits qui rappellent celles de la morphine, il paraît très probable qu'il faille considérer comme susceptibles d'engendrer la toxicomanie, ces dérivés de piperidine à effets analgésiques qui, par leur structure générale sont du type de la dolantine. Il semblerait indiqué d'appliquer à tous ces produits des mesures provisoires conformément aux dispositions de l'article 2 du "Projet de Protocole" afin de limiter le commerce des drogues en question et de produits analogues aux besoins scientifiques et médicaux.

3. Méthadone et dérivés de méthadone dont on a déjà vérifié le pouvoir d'engendrer la toxicomanie chez l'homme.

1. Isométhadone racémique (6-diméthylamino-5-méthyle-4-4-diphényle-3-hexanone); l'injection intra-veineuse de 30 mg de cette drogue a, chez d'anciens morphinomanes produit régulièrement des symptômes d'euphorie. L'accoutumance à l'isométhadone est possible; la suppression de la drogue entraîne les mêmes accidents d'abstinence que la privation de morphine.

2. 1-Méthadone. L'injection intra-veineuse de 5 à 15 mg de cette drogue a provoqué chez d'anciens morphinomanes un état d'euphorie d'une durée de 36 à 48 heures. Les anciens morphinomanes ont été incapables de distinguer les effets psychiques de la 1-méthadone de ceux de l'héroïne ou du dilaudid. L'administration de 11 mg de la 1-méthadone a pour effet d'atténuer sensiblement les accidents de l'abstinence dûs à la privation de morphine. L'action du 1-méthadone en cas d'accident de l'abstinence consécutifs à la privation de morphine, est trois fois plus puissante que celle de la morphine elle-même; elle reste efficace pendant 6 à 8 heures. Si dans le traitement de morphinomanes habitués à absorber 480 mg de morphine par jour on remplace la morphine par 60 mg de 1-méthadone, il ne se produit aucun accident d'abstinence.

Il est hors de doute que la 1-méthadone ainsi que l'isométhadone sont susceptibles d'engendrer la toxicomanie; il en va de même de la méthadone racémique (méthadone du commerce) en raison de sa teneur en 1-méthadone; le d-méthadone et le méthadol par contre, n'engendrent pas la toxicomanie parce qu'ils ne provoquent pas l'euphorie. Là aussi, il se pose cependant la question de savoir si un dérivé de la méthadone qui n'est pas lui-même susceptible d'engendrer la toxicomanie, ne peut être converti en une drogue ayant cet effet, question à laquelle il appartient aux chimistes et aux pharmacologues de donner une réponse. Selon ce que sera cette réponse, on verra s'il y a lieu ou non de placer également sous contrôle les dérivés de la méthadone qui ne sont pas susceptibles d'engendrer la toxicomanie.

Législation: Plusieurs pays tels que notamment les Etats-Unis, la Grande-Bretagne et la Suisse, ont pris des mesures législatives destinées à limiter aux besoins médicaux et scientifiques la distribution des produits et préparations synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie. En Suisse, la dolantine a, sous le rapport des prescriptions réglant la distribution intérieure, été assimilée en 1941 aux stupéfiants mentionnés dans la Convention de l'opium de 1931. (Vente autorisée seulement contre ordonnance, pas de renouvellement des ordonnances). En ce qui concerne la méthadone, on n'a jusqu'ici, pris des mesures que sur le plan cantonal. Ainsi, dans le canton de Zurich, les services de la Santé publique

ont, en date du 16 mars 1948, pris des dispositions* soumettant la méthadone (amidone, adanone, dolophine, physeptone) au même contrôle que la dolantine, et ils ont en même temps étendu ce contrôle aux "dérivés de cette matière ayant des effets analogues". Le canton de Zürich a ainsi choisi pour la lutte contre les drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie, la méthode préventive qu'il y aurait aussi lieu d'appliquer sur le plan international.

Selon les nouvelles dispositions de la loi fédérale sur les stupéfiants dont la revision fait actuellement l'objet de discussions, et qui entrera probablement en vigueur en 1949 sous sa forme révisée, les produits synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie, tels que notamment la dolantine et la méthadone, seront ajoutés à la liste des stupéfiants.

Statistique

1. Méthadone. En Angleterre, par des dispositions législatives prises en date du 1er janvier 1948, la méthadone a été assimilée aux drogues qu'il y a lieu de considérer comme stupéfiants (Narcotic Drug Act). Ce pays a déjà communiqué au Comité central permanent de l'opium les statistiques de ses exportations pour le premier trimestre 1948.

Amidone = 4-4 Diphényle-6-diméthyle-amino-heptanone-3, connu également sous les noms de Diadone, Méthadone, Physeptone, etc.

Le Royaume-Uni a déclaré, pour le 1er trimestre de 1948, les exportations d'amidone suivantes:

<u>Destination</u>	<u>Quantité exportée</u> en grammes
Danemark	152
Irlande	8237
Gibraltar	76
Italie	25
Malte	6
Norvège	6
Chypre	944
Singapour	486
Kénia	584
Nigéria	189
Terre-Neuve	646
Australie	22
Nouvelle-Zélande	157
Total:	11.729

* Additif du 16 mars 1948 à l'Ordonnance du 25 janvier 1943 de la direction de la santé publique, relative à la vente de médicaments et au contrôle des stupéfiants. La direction de la santé publique décide sur proposition du Conseil sanitaire: I. La Liste I, figurant dans l'Ordonnance de la direction de la santé publique du 25 janvier 1943, concernant la vente de médicaments et le contrôle des stupéfiants sera complétée en y ajoutant les produits suivants: "Diméthylamino-diphényle-heptanone et les dérivés de cette matière ayant des effets semblables (Amidone, adanone, dolophine, méthadone, miadone, mya-

2. Dolantine. Les statistiques relatives à l'exportation, à l'importation et la consommation que le Secrétariat du Comité central permanent de l'opium a mises à notre disposition, indiquent, pour les importations en 1946 à destination des pays européens, un chiffre total de 31 kgs de dolantine, ainsi qu'un chiffre de 5 kgs pour les importations des pays extra-européens, soit en tout 36 kgs, chiffre qui, il est vrai, ne repose que sur des déclarations d'importations encore très incomplètes. En 1947, les quantités de dolantine dont l'importation a été déclarée, atteignaient déjà 136 kgs pour les pays européens et 550 kgs pour les pays extra-européens, soit au total 686 kgs. En Allemagne, (zone américaine), il existait encore à la fin de l'année 1946, selon les données des déclarations, un stock d'environ 1 tonne de dolantine. Puisqu'on a commencé à fabriquer sur une vaste échelle de la dolantine aux Etats-Unis (Démérol) et en Grande-Bretagne (Péthidine), il est à prévoir que la production de cette drogue (ainsi que peut-être celle d'un dérivé de dolantine à effets analgésiques encore plus puissants) atteindront des proportions considérables.

On est ainsi amené à se demander si lors de l'élaboration d'une nouvelle convention, il n'y aurait pas lieu de prévoir des dispositions d'une portée dépassant celle du projet de Protocole et d'insérer notamment dans cette Convention une clause de caractère général aux termes de laquelle tous les produits synthétiques ayant des effets analgésiques et possédant, en raison de leur structure particulière, des propriétés analogues à celles de la morphine ou de la codéine devraient être placés sous contrôle aussi longtemps que l'Organisation mondiale de la Santé n'aura pas pour chaque produit donné, fourni la preuve que celui-ci n'est pas susceptible d'engendrer la toxicomanie. Il est évidemment douteux pour le moment, si les pays producteurs seraient disposés à accepter une clause restrictive d'une portée aussi générale.

Fabrication. On ne dispose malheureusement encore que de renseignements très insuffisants au sujet de la fabrication de la dolantine et de la méthadone. On ne sait même pas de façon certaine dans quels pays et dans combien d'usines on a commencé à fabriquer ces stupéfiants et quel est le volume de la production.

Il paraît très souhaitable que le Comité central permanent de l'opium se procure tous les renseignements qu'il est possible d'obtenir au sujet de la fabrication des drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie, drogues dont la fabrication et l'exportation ne sont pas encore, dans bien des pays, soumises à un contrôle suffisamment sévère et qui risquent ainsi de devenir un danger dépassant en gravité et extension celui de la morphine. On peut prévoir un développement particulièrement rapide dans le cas de la méthadone, puisqu'il s'agit là d'une drogue ayant un effet analgésique extraordinairement puissant qui dépasse deux ou trois fois celui de la morphine. Il est cependant possible que la méthadone devra soutenir la concurrence de certains des produits de la série des dolantines dont il a été question plus haut, produits qui - des essais faits sur des animaux l'ont prouvé -

possèdent des effets analgésiques 6 fois plus puissants que ceux de la morphine.

Trafic illicite: On a déjà signalé des cas de trafic illicite de dolantine.

La dolantine en tant que poison susceptible d'engendrer la toxicomanie.

On a d'abord nié que la dolantine fût capable d'engendrer la toxicomanie; il a cependant bientôt été prouvé que, chez des personnes prédisposées, la dolantine peut, comme la morphine, provoquer très facilement l'accoutumance et la toxicomanie. Selon les expériences qu'on a pu faire tout récemment à ce sujet, ce danger n'existe non seulement pour les personnes qui ont été autrefois morphinomanes, mais il y a aussi sans aucun doute des cas de dolantinomanie primaires. On a pu se rendre compte à quel point l'action de la dolantine en tant que poison susceptible d'engendrer la toxicomanie capable de provoquer l'euphorie est semblable à celle de la morphine, par des essais faits sur des morphinomanes, chez qui il a été possible de faire cesser entièrement les accidents d'abstinence consécutifs à la privation de morphine.

La méthadone en tant que poison susceptible d'engendrer la toxicomanie.

Il est probable que la méthadone se révélera être encore plus dangereuse que la dolantine en tant que poison susceptible d'engendrer la toxicomanie, car son action analgésique et son pouvoir de provoquer l'euphorie sont deux ou trois fois plus forts que ceux de la morphine. La suppression de la méthadone provoque les mêmes accidents d'abstinence que la suppression de morphine; toutefois les symptômes sont, en général, moins nets et ne se déclarent que le troisième ou le quatrième jour après la suppression de la drogue et n'atteignent en général leur plus grande intensité que le cinquième jour. Les accidents d'abstinence dont souffrent les méthadomanes sont cependant si sérieux que les malades continueraient à s'administrer la drogue s'ils pouvaient se la procurer sans difficulté. Il est hors de doute que la méthadone possède les propriétés d'un véritable poison susceptible d'engendrer la toxicomanie et dont les effets sont semblables à ceux de la morphine, que par ses propriétés qui sont nettement de nature à provoquer l'euphorie il engendre rapidement l'accoutumance, l'obsession physique (ainsi qu'on peut le constater par les accidents d'abstinence) et l'obsession psychique.

Récapitulation des conclusions et des recommandations.

1. Il serait nécessaire dès le début d'aborder sur une base large le problème relatif à la limitation et au contrôle de la fabrication et de la diffusion des drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie, car dans le cas contraire, on court le très grand risque de voir éluder les dispositions du contrôle international.

2. Le contrôle complet des drogues synthétiques susceptibles d'engendrer la toxicomanie se heurte à des difficultés particulièrement grandes du fait qu'outre la dolantine et la méthadone, on connaît déjà un certain nombre d'autres drogues à effet analgésique appartenant à la série de la pipéridine, du type dolantine et de la méthadone.

3. Pour certains de ces produits, comme par exemple pour l'isométhadone, il a déjà été prouvé qu'ils sont susceptibles d'engendrer la toxicomanie chez l'homme.

4. Une autre difficulté que rencontre le contrôle réside dans le fait qu'un nombre appréciable de produits de la série de la pipéridine (dolantine) ainsi que probablement certaines drogues appartenant à la série de la méthadone ne possèdent pas par eux-mêmes de pouvoir analgésique et qu'ils n'engendrent ni l'euphorie ni l'accoutumance, mais qu'ils sont susceptibles d'être convertis en produits capables d'engendrer la toxicomanie au moyen de procédés chimiques relativement simples.

5. Il serait en conséquence nécessaire d'étendre le contrôle à des drogues qui ne sont pas par elles-mêmes susceptibles d'engendrer la toxicomanie (ainsi que cela a été fait pour l'ecgonine et les esters de l'ecgonine dans le cas de la cocaïne et que cela était prévu au paragraphe 2 du premier article du projet de protocole).

(s) H. FISCHER