

Organisation Mondiale de la Santé
Série de Rapports techniques
N° 21

COMITÉ D'EXPERTS DES DROGUES
SUSCEPTIBLES D'ENGENDRER
LA TOXICOMANIE

Rapport sur la deuxième session

Genève, 9-14 janvier 1950

	Pages
1. Résolutions du Conseil Economique et Social du 6 juillet 1949	3
2. Dénominations communes des drogues soumises au contrôle	4
3. Demande du Gouvernement suisse concernant l'« ipécopan »	4
4. Dérivés de la morphine	4
5. Substances synthétiques	6
6. Demandes de la Commission des Stupéfiants du Conseil Economique et Social.	7
7. Consultations avec le Comité d'experts de la Santé mentale	9
8. Intoxication chronique par les barbituriques	9
9. (Naphtyl-méthyl-1')-2 imidazoline	10
10. Situation actuelle en ce qui concerne la toxicomanie dans l'Inde	10
11. Dénomination du comité	10
Annexe 1. Observations sur l'aptitude à engendrer la toxicomanie	11
Annexe 2. Intoxication chronique par les barbituriques	13

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

MARS 1950

COMITÉ D'EXPERTS
DES DROGUES SUSCEPTIBLES D'ENGENDRER LA TOXICOMANIE
Deuxième session

Membres :

M. J. Bouquet, Docteur en Pharmacie, ex-Pharmacien des Hôpitaux de Tunis et ex-Inspecteur des Pharmacies de Tunisie, Tunis, Tunisie

*D^r H. P. Chu, Professeur de Pharmacologie, Collège national de Médecine, Changhaï, Chine

D^r N. B. Eddy, Medical Officer, National Institutes of Health (US Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique (*Président*)

Mr J. R. Nicholls, D.Sc., Deputy Government Chemist, Government Laboratory, Londres, Royaume-Uni

Conseillers :

D^r R. E. Carratalá, Professeur de Toxicologie à l'Université nationale de La Plata, Buenos-Aires, Argentine

Sir Ram N. Chopra, Professor of Pharmacology ; Director, Drug Research Laboratory, Srinagar, Cachemire, Inde

D^r G. Joachimoglu, Professeur de Pharmacologie ; Président du Conseil supérieur de la Santé, Ministère de l'Hygiène, Athènes, Grèce

Représentants des Nations Unies :

M. L. F. Atzenwiler, Secrétaire adjoint du Comité central permanent de l'Opium et de l'Organe de Contrôle des Stupéfiants, Genève

M. B. Celinski, Division des Stupéfiants, Lake Success, N.Y.

M. J. Dittert, Statisticien, Comité central permanent de l'Opium et Organe de Contrôle des Stupéfiants, Genève

Secrétaire :

D^r P. O. Wolff, Chef de la Section des Drogues engendrant la Toxicomanie, OMS

Le rapport sur la deuxième session de ce comité a paru originalement sous forme de document ronéographié (WHO/HFD/20), en date du 16 janvier 1950.

* Ce membre n'a pas pu prendre part à la session.

COMITÉ D'EXPERTS DES DROGUES SUSCEPTIBLES D'ENGENDRER LA TOXICOMANIE *

Rapport sur la deuxième session ¹

1. Résolutions du Conseil Economique et Social du 6 juillet 1949

Le comité a pris acte des résolutions adoptées par le Conseil Economique et Social, au cours de sa séance du 6 juillet 1949, et désire exprimer sa satisfaction du fait que le Conseil Economique et Social a invité le Secrétaire général « à communiquer à tous les gouvernements la recommandation du Comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé, à savoir que chaque gouvernement devrait s'efforcer d'appliquer le plus tôt possible les dispositions aux termes desquelles les drogues d'un type chimique particulier, dont il a été prouvé que les analogues engendrent l'accoutumance (par exemple, les analogues de la dolantine et de l'amidone), pourraient faire l'objet d'un contrôle, et cela tant qu'il n'aura pas été démontré que ces drogues n'engendrent pas l'accoutumance ».²

* Antérieurement dénommé « Comité d'experts des Médicaments engendrant l'Accoutumance »; voir page 10 et note 16.

¹ Au cours de sa cinquième session, le Conseil Exécutif a adopté les résolutions suivantes :

Le Conseil Exécutif

DÉCIDE que le texte suivant doit être annexé à tous les rapports des comités d'experts examinés lors de la cinquième session du Conseil :

Le Conseil Exécutif PREND ACTE du rapport et AUTORISE sa publication; tenant compte des recommandations formulées par le comité d'experts lors de l'examen des points pertinents de son ordre du jour, TRANSMET le présent rapport à la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé, et RELÈVE que les recommandations émanant des comités d'experts et qui se rapportent à la politique et aux opérations de l'Organisation Mondiale de la Santé demeurent de simples recommandations, à moins qu'elles ne soient appliquées par le Conseil Exécutif ou par l'Assemblée Mondiale de la Santé par le fait de l'adoption et de la mise en œuvre du programme annuel de l'OMS.

Le Conseil Exécutif . . .

ADOpte le rapport du Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie, et

AUTORISE sa publication.

² Voir la résolution 246 (IX) G, du 6 juillet 1949, du Conseil Economique et Social des Nations Unies. *Conseil Economique et Social. Documents officiels : Quatrième année, neuvième session. Supplément N° 1. Résolutions*, page 57.

2. Dénominations communes des drogues soumises au contrôle

Le comité a entendu un exposé du secrétaire du Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées : cet exposé comportait une description de la marche à suivre pour le choix des dénominations communes et des principes proposés pour guider le comité en question dans l'exercice de cette activité. Le comité a examiné ces principes et a approuvé leur opportunité, en particulier en ce qui concerne le problème de la terminologie des drogues soumises au contrôle.

3. Demande du Gouvernement suisse concernant l'« ipécopan »

Le comité a discuté la question de savoir si la préparation dénommée « ipécopan » doit ou non être soustraite aux effets des dispositions de la Convention de 1925 ; il s'est arrêté particulièrement à la teneur en alcaloïdes du produit dans sa composition actuelle. Le comité est d'avis que, comme cette préparation contient un sel de morphine équivalant à 37 % de morphine anhydre, la récupération de son contenu en morphine serait possible par des moyens simples, en dépit de l'addition de céphéline dans une proportion de 3,1 %. En conséquence, la résolution suivante a été adoptée :

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie,

Ayant examiné une demande du Gouvernement suisse tendant à ce que la préparation dénommée « ipécopan » soit soustraite aux effets des dispositions de la Convention de 1925, conformément à l'article 8 de cette convention,

ESTIME qu'il ne convient pas d'accorder cette exemption en faveur de l'« ipécopan », et

RECOMMANDE que cette décision soit notifiée au Conseil Economique et Social des Nations Unies, pour être transmise au Gouvernement suisse.

4. Dérivés de la morphine

4.1 Dihydrocodéine

4.2 Acétyldihydrocodéine

Le Protocole signé à Paris le 19 novembre 1948 étant entré en vigueur le 1^{er} décembre 1949, le comité confirme son avis relatif à l'aptitude de l'acétyldihydrocodéine et de la dihydrocodéine à engendrer la toxicomanie.³

³ Actes off. Org. mond. Santé, 19, 30

4.3 *Morpholyléthylmorphine (notification du Gouvernement français)*

Le comité a examiné une notification reçue du Gouvernement français demandant l'application des mesures prévues par l'article 11 de la Convention de 1931, en vue de l'inclusion d'un nouveau produit, la morpholyléthylmorphine, préparé par un laboratoire français, parmi les substances mentionnées au Groupe II de l'article 1 de la convention ci-dessus.

Le comité est d'avis : en premier lieu, que les données sont insuffisantes pour lui permettre de se prononcer sur l'aptitude de cette substance à engendrer la toxicomanie ; en second lieu, qu'en l'absence de preuves expresses du contraire, il est considéré comme probable que cette substance est transformable en morphine, et que, de toute façon, en tant qu'éther-oxyde de morphine (autre que la méthylmorphine et l'éthylmorphine), la morpholyléthylmorphine rentre par définition dans le Sous-groupe b du Groupe I de la Convention de 1931.

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que son avis relatif à la morpholyléthylmorphine soit notifié au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies.

4.4 *Situation concernant la diacétylmorphine*⁴

Le comité a pris acte des modifications survenues dans la situation depuis sa première session.⁵ Il a été heureux de noter qu'un certain nombre de pays ont soumis, pour 1950, des évaluations moins élevées en ce qui concerne ce produit. Néanmoins, le comité a été informé que la production de diacétylmorphine s'accroît encore. Le comité s'est déclaré gravement inquiet de cette situation, en particulier du fait que certains pays importants continuent d'affirmer que leurs médecins considèrent ce médicament comme indispensable pour certains usages médicaux.

Le comité est toujours d'avis qu'il est nécessaire de disposer d'urgence de renseignements complémentaires sur les raisons pour lesquelles la diacétylmorphine continue d'être employée, et notamment d'informations sur son remplacement par des médicaments moins dangereux. En conséquence, la résolution suivante a été adoptée :

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

⁴ Au cours de sa cinquième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif

RECOMMANDE que le Directeur général prenne des mesures pour recueillir, par l'intermédiaire des gouvernements, des renseignements sur l'utilisation ou, le cas échéant, la suppression de l'emploi de diacétylmorphine dans les divers pays ;

⁵ *Actes off. Org. mond. Santé*, 19, 31

RECOMMANDE que le Conseil Exécutif prenne des mesures pour recueillir des renseignements sur l'utilisation ou la fourniture éventuelle de diacétylmorphine dans les divers pays, en demandant le concours de l'Association médicale mondiale et de tout autre organisme approprié pour participer à cet effort.

4.5 *Méthyl-6 dihydromorphine*

Le comité a reçu des renseignements relatifs à des expériences concernant l'aptitude de la méthyl-6 dihydromorphine à engendrer la toxicomanie. Il est d'avis que, d'après les renseignements obtenus, cette substance doit être classée comme drogue engendrant la toxicomanie.⁶

5. Substances synthétiques

5.1 *Type du morphinane*

Le comité désire appeler l'attention sur le nouveau développement des efforts tendant à réaliser la synthèse de la morphine, et sur les travaux effectués au sujet de l'aptitude de l'hydroxy-3 N-méthylmorphinane à engendrer la toxicomanie.⁷

5.2 *Type de la péthidine*

Le comité désire appeler à nouveau l'attention sur l'exposé fait, au cours de la première session, par le Dr Eddy⁸ au sujet de la métahydroxyphényl-4 méthyl-1 propionyl-4 pipéridine (« céto-bémidone »). Les données relatives aux travaux mentionnés dans cet exposé ont depuis été publiées en détail.⁹ Le comité désire souligner qu'il estime la céto-bémidone particulièrement dangereuse du point de vue de l'aptitude à engendrer la toxicomanie. En conséquence,

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que cet avis soit, à nouveau, notifié au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies.

5.3 *Type de la méthadone*

Le comité a reçu des informations supplémentaires concernant l'acétylméthadone (diméthylamino-6 diphenyl-4,4 acétoxy-3 heptane), tant sous

⁶ Voir Annexe 1, page 11.

⁷ Voir Annexe 1, page 12.

⁸ *Actes off. Org. mond. Santé*, 19, 32

⁹ Isbell, H. (1949) *J. Pharmacol.* 97, 182

sa forme racémique que sous ses formes optiquement actives. Le comité est d'avis que les nouveaux renseignements confirment sa recommandation antérieure en ce qui concerne cette substance.¹⁰

6. Demandes de la Commission des Stupéfiants du Conseil Economique et Social

6.1 Définition de la toxicomanie

Après avoir examiné les demandes de la Commission des Stupéfiants, le comité a préparé la définition suivante de la « toxicomanie » :

La toxicomanie est un état d'intoxication périodique ou chronique, nuisible à l'individu et à la société, engendré par la consommation répétée d'une drogue (naturelle ou synthétique). Ses caractéristiques sont :

- 1) un invincible désir ou un besoin (obligation) de continuer à consommer la drogue et de se la procurer par tous les moyens ;
- 2) une tendance à augmenter les doses ;
- 3) une dépendance d'ordre psychique (psychologique) et parfois physique à l'égard des effets de la drogue.

6.2 Définition des drogues engendrant la toxicomanie

Le comité est d'avis que l'expression « addiction-forming » et ses formes grammaticales apparentées devraient être remplacées par l'expression « addiction-producing », etc.¹¹ Le comité a alors adopté la définition suivante :

Une drogue engendrant la toxicomanie est celle qui détermine l'état de toxicomanie, tel qu'il est défini.

Le comité désire insister sur le fait que tous les renseignements dont on dispose actuellement indiquent que toute substance entretenant une toxicomanie invétérée — c'est-à-dire remplaçant de façon adéquate la substance qui a engendré la toxicomanie — doit être considérée comme également apte à engendrer une toxicomanie.

6.3 Définition des drogues engendrant l'accoutumance

Une drogue engendrant l'accoutumance est celle qui est prise ou peut être prise de façon répétée sans produire toutes les caractéristiques figurant dans la définition de la toxicomanie, et qui n'est généralement pas considérée comme nuisible à l'individu et à la société.

¹⁰ *Actes off. Org. mond. Santé*, 19, 30 ; voir aussi Annexe 1, page 12.

¹¹ En français, l'une et l'autre expression se traduisent par « engendrant la toxicomanie ».

Le comité est d'avis que l'expression « engendrant l'accoutumance », dans le sens de « engendrant la toxicomanie », doit être éliminée de tous les textes concernant la toxicomanie.

6.4 *Composition fondamentale d'une drogue engendrant la toxicomanie*

Le comité est d'avis que la composition fondamentale d'une drogue engendrant la toxicomanie consiste dans l'arrangement particulier des atomes dans la molécule, qui est responsable de l'aptitude de la drogue à engendrer la toxicomanie. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible d'établir à quelle partie de la molécule on peut attribuer cette aptitude. Toutefois, il est reconnu que certaines drogues, ayant dans les grandes lignes une structure commune, peuvent engendrer dans une certaine mesure un même genre de toxicomanie: Il en découle que d'autres substances, de structure analogue, peuvent être suspectées d'engendrer également la toxicomanie. C'est à de semblables analogues qu'il est fait allusion sous 1 dans le présent rapport. Comme exemples d'une structure commune en rapport avec l'aptitude à engendrer la toxicomanie, on peut citer les groupes de substances dont font partie la morphine, la péthidine, la méthadone et la cocaïne. Le comité tient à souligner que l'énumération ci-dessus n'est pas complète, et que l'on obtiendra probablement de nouveaux composés de structure différente, engendrant aussi la toxicomanie. En conséquence, la question des relations entre la structure chimique et l'aptitude à engendrer la toxicomanie doit rester pendante.

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que les définitions et avis ci-dessus soient communiqués au Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies, pour être transmis à la Commission des Stupéfiants du Conseil Economique et Social.

6.5 *Demande de la Commission au sujet d'une consultation « avec l'Organisation Mondiale de la Santé en vue de faire le point en ce qui concerne l'état actuel des recherches médicales sur la toxicomanie »*

Ayant examiné la demande de la Commission des Stupéfiants, le comité a conclu que les seules recherches médicales sur la toxicomanie (autres que ad hoc ou sporadiques) dont il a eu connaissance sont celles qui sont effectuées par le US Public Health Service, dans la Division des Recherches de son Hôpital de Lexington (Kentucky), et par des groupes de chercheurs dans certaines parties de l'Amérique du Sud.

Le comité désire souligner l'insuffisance des recherches médicales sur le problème de la toxicomanie et note en particulier l'absence de tout moyen adéquat pour déterminer la fréquence avec laquelle la toxicomanie

est engendrée, dans l'usage médical licite, par des médicaments susceptibles d'engendrer la toxicomanie. En conséquence,

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que les gouvernements soient invités de façon pressante à envisager la possibilité de susciter des recherches médicales sur la toxicomanie ou d'amplifier les recherches en cours.

7. Consultations avec le Comité d'experts de la Santé mentale

Le comité a entendu un exposé relatif à une proposition visant à convoquer des réunions d'experts de la toxicomanie et de l'alcoolisme. Ces réunions auraient pour objet l'étude de la toxicomanie et de l'alcoolisme, particulièrement du point de vue de leurs aspects étiologique, épidémiologique, sociologique et anthropologique, et de combler la lacune existant entre les recherches antérieures, purement pharmacologiques, d'une part, et les études purement cliniques, d'autre part.

Le comité est d'avis qu'il serait très important que de telles réunions aient lieu, et il appuie les recommandations pertinentes du Comité d'experts de la Santé mentale.¹² Le comité est, en outre, d'avis qu'en raison des nombreux points d'intérêt commun entre sa propre tâche et les travaux de telles réunions, il serait souhaitable que le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie soit représenté par l'un de ses membres aux réunions envisagées. En conséquence,

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que le Conseil Exécutif approuve la convocation des réunions sur la toxicomanie et l'alcoolisme recommandées par le Comité d'experts de la Santé mentale ; et, en outre,

RECOMMANDE que le Directeur général prenne des dispositions afin que le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie soit représenté à ces réunions.

8. Intoxication chronique par les barbituriques

Le comité a assisté à la projection d'un film sur « L'intoxication chronique par les barbituriques », réalisé par le Département des Recherches du US Public Health Service Hospital, à Lexington (Kentucky) ; il a adopté, en vue de son inclusion comme annexe au présent rapport, un exposé sur la portée de l'expérience illustrée par ce film.¹³

¹² Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, 9.

¹³ Voir Annexe 2, page 13.

Chacun des experts a appelé l'attention sur l'existence, à des degrés variables, d'un problème analogue relatif aux barbituriques dans son pays.

9. (Naphtyl-méthyl-1')-2 imidazoline

Le comité a pris acte d'un exposé du Dr Carratalá, concernant l'abus de la (naphtyl-méthyl-1')-2 imidazoline (connue également sous la dénomination de naphazoline, dont le chlorhydrate est déposé sous les appellations de « privine », « diazoline », etc.) en Argentine. Le comité est d'avis que ce problème est analogue à celui qui a été signalé par le Dr Wolff dans son exposé au comité, au cours de la première session, relatif à l'emploi abusif de l'amphétamine ;¹⁴ il ne considère pas comme nécessaire de modifier sa recommandation antérieure.

10. Situation actuelle en ce qui concerne la toxicomanie dans l'Inde

Le comité a pris connaissance d'un rapport de Sir Ram Nath Chopra sur la situation actuelle en ce qui concerne la toxicomanie dans l'Inde. Le comité est d'avis que ce sujet rentre dans le cadre des réunions sur la toxicomanie proposées par le Comité d'experts de la Santé mentale.¹⁵ En conséquence,

Le Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie

RECOMMANDE que, dans l'éventualité où de telles réunions auraient lieu, cet exposé soit communiqué à toutes fins utiles.

11. Dénomination du comité

Le comité est d'avis que le terme « accoutumance » employé dans la dénomination du comité ne convient plus, en raison de l'avis exprimé sous 6.3 dans le présent rapport, et que cette dénomination devrait être modifiée.¹⁶

¹⁴ *Actes off. Org. mond. Santé*, 19, 31

¹⁵ Voir sous 7, page 9.

¹⁶ Au cours de sa cinquième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif ...

DÉCIDE de modifier la dénomination du Comité d'experts des Médicaments engendrant l'Accoutumance en « Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie » ;

Annexe 1

**OBSERVATIONS SUR L'APTITUDE A ENGENDRER
LA TOXICOMANIE¹****1. Méthyl-6 dihydromorphine**

Des doses uniques de 30 à 60 mg., administrées au stade aigu de l'abstinence d'un morphinomane invétéré, ne provoquent aucune diminution appréciable de l'intensité du syndrome d'abstinence. Des doses de 90 à 120 mg., administrées de la même façon, diminuent l'intensité des phénomènes d'abstinence. La diminution des totaux des points (de contrôle) est à peu près égale à celle constatée après administration de 10 à 15 mg. de morphine. Le soulagement des phénomènes d'abstinence obtenu avec la méthyl-6 dihydromorphine a été passager, les totaux des points (de contrôle) s'élevant de nouveau jusqu'au niveau constaté avant l'injection, dans les quatre à six heures qui suivent l'administration de la drogue.

On a administré la méthyl-6 dihydromorphine à cinq anciens toxicomanes, privés de drogue depuis six mois ou plus, en augmentant la quantité jusqu'à une dose totale de 60 mg. trois fois par jour, et avec une durée totale d'administration de 32 jours. Le comportement des malades pendant la toxicomanie expérimentale a été semblable à celui observé pendant la période de morphinomanie. Il ne s'est produit qu'une tolérance partielle à l'action sédative. La drogue n'a pas provoqué une élévation correspondante du seuil de la douleur, déterminé par une technique de Hardy-Wolff modifiée; en revanche, elle a diminué l'ampleur de la réaction psychogalvanique aux excitants thermiques.

A la suite d'un sevrage brusque, il ne s'est manifesté que de faibles phénomènes d'abstinence chez quatre patients; ils ont été d'importance moyenne chez le cinquième qui, cependant, a souffert d'une fièvre d'origine indéterminée pendant toute la deuxième moitié de l'expérience. Les résultats suggèrent que l'aptitude de la méthyl-6 dihydromorphine à engendrer la dépendance physique est considérablement plus faible que celle de la morphine, bien que le degré et la durée de son action analgésique soient exactement aussi grands, et peut-être même plus élevés, que ceux de la morphine.

¹ Note présentée par le Dr N. B. Eddy, établie sur la base de rapports non publiés du Département des Recherches du US Public Health Service Hospital, Lexington, Ky., Etats-Unis d'Amérique.

2. Hydroxy-3 N-méthylmorphinane

Des injections uniques, hypodermiques ou intraveineuses, provoquent une euphorie très marquée, mais l'effet est loin d'être obtenu aussi rapidement que par injection intraveineuse de morphine ou de méthadone. Des doses uniques, administrées au stade aigu de l'abstinence de la morphine, amènent le soulagement du syndrome d'abstinence. La drogue a été administrée chaque jour à cinq hommes, la dose étant progressivement portée à 15 mg. quatre fois par jour à partir du 17^e jour et maintenue telle pendant 21 jours. Au début, les patients manifestaient une euphorie expansive et une activité psycho-motrice accrue. Plus tard, ils ont été plus calmes. D'autres effets analogues à ceux de la morphine ont été constatés. Une tolérance complète à l'action sédatrice ne s'est pas établie. A la suite d'un sevrage brusque, des phénomènes très précis d'abstinence sont apparus ; ils étaient à peu près de la même importance que ceux dus à l'abstinence de morphine. La gravité générale de l'abstinence paraît être assez semblable à celle qui se produit chez les individus auxquels il a été administré environ 240 mg. de morphine par jour pendant 30 jours. La drogue a la faculté d'engendrer la toxicomanie à un degré approximativement égal à la morphine.

3. Acétylméthadone

Comparaison de la *d,l*- α -acétylméthadone avec ses isomères *d* et *l*. Chez le rat, la forme *l* et le racémate ont le caractère d'analgésiques efficaces. La forme *d* possède environ le tiers du pouvoir analgésique du racémate, mais ses effets n'apparaissent que 30 à 90 minutes après l'injection de la drogue. Chez l'homme, l'administration de 20 à 30 mg. de *d,l*- α -acétylméthadone ou de 15 à 20 mg. de *l*- α -acétylméthadone a provoqué une euphorie intense commençant après 30 minutes environ et durant au moins 24 heures. Peu après l'administration de l'une ou de l'autre drogue, il s'est produit des nausées et des vomissements. Après l'administration de 30 mg. de *d*- α -acétylméthadone, on n'a observé aucun changement pendant six à huit heures, puis l'euphorie est apparue et a augmenté progressivement. Tous les patients ont apprécié l'effet de cet isomère. Les résultats sont nettement différents de ceux obtenus avec la *d*-méthadone, qui semble être totalement inactive chez l'homme.

Annexe 2

INTOXICATION CHRONIQUE PAR LES BARBITURIQUES¹

L'intoxication chronique par les barbituriques devient, aux Etats-Unis, un sujet de préoccupation croissante pour les médecins, certains groupements non médicaux, les fonctionnaires chargés d'appliquer la loi et les législateurs ; toutefois, ce n'est pas là un problème qui se pose exclusivement dans ce pays. La production des barbituriques a constamment augmenté et semble, aujourd'hui, dépasser de beaucoup la quantité nécessaire aux besoins thérapeutiques. En 1948, la production totale des Etats-Unis s'élevait à 336 tonnes de ce pays (300.000 kg. environ), soit à peu près 24 doses thérapeutiques pour chaque habitant des Etats-Unis. L'intoxication aiguë causée par les barbituriques n'a cessé d'augmenter et, parallèlement, il existe sans doute une intoxication chronique croissante, bien que l'importance exacte de cette dernière ne soit pas connue. Depuis 1940, des morphinomanes qui avaient également absorbé d'importantes quantités de barbituriques ont été admis, en nombre toujours plus élevé, au US Public Health Service Hospital, à Lexington (Kentucky). Les morphinomanes préfèrent le pentobarbital, le séconal ou l'amytal et prennent ordinairement 15 ou 16 cachets par jour. A la suite d'un sevrage brusque de barbituriques ou même d'une diminution soudaine de plus de 50 % de la dose habituelle, ces personnes ont présenté, fréquemment, des convulsions et autres troubles psycho-pathologiques. Dès 1913, certains auteurs allemands avaient décrit l'existence de convulsions pendant la période du sevrage de barbituriques, et l'on relève quelques observations analogues dans les publications anglaises. Toutefois, dans aucun de ces cas, il n'a été prêté grande attention à l'existence de psychoses. En ce qui concerne les cas signalés dans les publications, ou les toxicomanes de Lexington, il est impossible de dire s'il existait ou non des antécédents épileptiques ou psycho-pathologiques. En outre, les patients de Lexington constituaient des cas de toxicomanie mixte et avaient été admis souvent dans un état de nutrition extrêmement déficient, de sorte que le rapport direct entre l'absorption de barbituriques et les phénomènes de sevrage n'apparaissait pas clairement. C'est pourquoi une expérience faite dans des conditions contrôlées a été entreprise sur des individus dont l'état neurologique et psychologique était connu : après avoir absorbé de fortes quantités de barbituriques pendant une longue période, ils en ont été brusquement sevrés.

¹ Note présentée par le D^r N. B. Eddy, établie sur la base des travaux du D^r H. Isbell, Research Director, US Public Health Service Hospital, Lexington, Ky., Etats-Unis d'Amérique.

L'expérience a été faite sur cinq anciens morphinomanes, qui s'y sont prêtés volontairement. L'administration des barbituriques a commencé à des doses thérapeutiques ; elle a été rapidement augmentée au cours des 21 premiers jours, pour être portée à la quantité la plus forte qu'il fût possible d'administrer sans provoquer un état d'intoxication impossible à maîtriser. La période totale d'administration a varié de 92 à 144 jours. Les symptômes d'intoxication chronique par les barbituriques ressemblent à ceux que provoque l'alcoolisme et comportent un affaiblissement des facultés mentales, de la confusion, un état de régression mentale, une instabilité émotionnelle accrue, du nystagmus, de la dysarthrie, de l'ataxie cinétique et statique, et un affaiblissement des réflexes abdominaux superficiels. Le degré d'intoxication obtenu par l'absorption d'une même dose varie d'un individu à l'autre et, chez le même individu, d'un jour à l'autre, la variation étant partiellement fonction de la quantité de nourriture prise avant l'absorption de la dose matinale. Cette variation rend difficile la détermination du degré de tolérance ; cependant, trois mois environ après le sevrage, on a brusquement administré à quatre des sujets la dose maximum à laquelle ils étaient arrivés au cours de l'expérience. Les deux premières doses ont provoqué une intoxication si aiguë que l'administration de barbituriques a été arrêtée. Sans aucun doute, au cours de l'administration prolongée, une tolérance importante s'était développée, qui avait disparu avec le sevrage.

A la suite d'un sevrage brusque de barbituriques, il s'est manifesté un syndrome précis d'abstinence chez chacun des cinq sujets. Ce syndrome a été caractérisé par la disparition des signes d'intoxication, la manifestation de faiblesse, de tremblements, d'anxiété, d'anorexie, de nausées et de vomissements, une rapide perte de poids, l'accélération du pouls et du rythme respiratoire, l'apparition de fièvre, l'élévation de la pression sanguine, une difficulté à obtenir des adaptations cardio-vasculaires en station debout, des convulsions du type épileptique et l'apparition d'une psychose. La psychose consécutive au sevrage de barbituriques ressemble au delirium tremens alcoolique et se caractérise par de l'anxiété, de l'agitation, de l'insomnie, de la confusion, des phénomènes de désorientation, principalement dans la notion de temps et de lieu, mais non par rapport aux personnes, des erreurs de perception et des hallucinations auditives et visuelles. Tous les sujets, sauf un, ont présenté des convulsions, apparaissant au cours des cinq premiers jours ; les psychoses se sont produites chez tous les patients, sauf un (il ne s'agissait pas de la personne ayant été exempte de convulsions), à partir du troisième jour environ. Le rétablissement semble avoir été complet à tout point de vue. Il n'a été possible de découvrir aucun signe clinique d'atteinte permanente, 60 jours ou plus après le début du sevrage.

Pendant l'intoxication chronique due aux barbituriques, l'amplitude des ondes électro-encéphalographiques de tout genre a augmenté, de même que le pourcentage des ondes d'une fréquence de 15 à 30 cycles par seconde. Pendant la période de sevrage, des poussées paroxysmales d'ondes de forte amplitude, ayant une fréquence de 4 à 6 cycles par seconde, sont apparues au cours des 12 à 48 premières heures. Les enregistrements obtenus pendant et après une convulsion ont été analogues à ceux des crises dues à l'épilepsie idiopathique. Trente jours après le début du sevrage, l'électro-encéphalogramme avait retrouvé l'aspect qu'il présentait avant l'administration des barbituriques.

Etant donné que l'intoxication chronique par les barbituriques produit une tolérance et une dépendance, telles qu'on les observe dans le syndrome caractéristique d'abstinence, on doit conclure que les barbituriques sont susceptibles d'engendrer la toxicomanie.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

(Edition française et édition anglaise)

	Prix Fr. s.	
1. Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées : Rapport sur la quatrième session	0,40	
2. Comité d'experts pour la Standardisation biologique : Rapport sur la troisième session	0,80	
3. Comité d'experts pour la Standardisation biologique : Rapport du Sous-Comité des Vitamines liposolubles	0,40	
4. Comité d'experts des Insecticides : Rapport sur la première session	<i>A paraître</i>	
5. Comité d'experts des Statistiques sanitaires : Rapport sur la première session	0,40	
6. Vaccination contre les maladies contagieuses courantes de l'enfance	0,60	
7. Comité d'experts de la Tuberculose : Rapport sur la quatrième session	}	
8. Comité d'experts du Paludisme : Rapport sur la troisième session .		
9. Comité d'experts de la Santé mentale : Rapport sur la première session		
10. Comité d'experts de l'Assainissement : Rapport sur la première session		
11. Comité d'experts de la Peste : Rapport sur la première session . .		
12. Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées : Rapport sur la cinquième session		
13. Comité d'experts des Maladies vénériennes : Rapport sur la troisième session		
14. Comité d'experts des Maladies vénériennes : Rapport du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire		
15. Lutte antivénéérienne aux Etats-Unis : Rapport de la Commission de l'OMS pour l'Etude de la Syphilis		<i>A paraître</i>
16. Comité mixte OAA/OMS d'experts de l'Alimentation et de la Nutrition		
17. Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur la Schistosomiase africaine : Rapport sur la première session		
18. Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur le Choléra : Rapport sur la troisième session		
19. Groupe consultatif d'experts de la Fièvre jaune : Rapport sur la première session		
20. Comité d'experts de l'Epidémiologie internationale et de la Quarantaine : Rapport sur la deuxième session		
21. Comité d'experts des Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie : Rapport sur la deuxième session	0,40	

Commandes en gros

Pour toute commande d'au moins 100 exemplaires, il est consenti aux administrations et organisations sanitaires une remise de 20 %. Adresser les commandes à l'Organisation Mondiale de la Santé, Section des Ventes, Palais des Nations, Genève, Suisse.