

LUDGERO PINTO BASTO
Médecin des Hôpitaux de Lisbonne

*Un nouvel
analgésique synthétique*

(R. 875)



TIRÉ À PART DU
Jornal do Médico
XXXIII (759): 757-761, Agosto, 1957

Un nouvel analgésique synthétique

(R. 875)

LA thérapeutique antidouloreuse présente encore de nos jours des difficultés sérieuses, malgré les énormes progrès de la chimie et de la pharmacologie au cours des dernières années.

En fait, les analgésiques puissants dont nous disposons, du type morphine, en dehors de leur effet thérapeutique, exercent des actions secondaires, plus ou moins désagréables qui en limitent largement l'application: troubles de l'appareil digestif, tels qu'anorexie, constipation, nausées et vomissements; troubles du système nerveux central, dont obnubilation, hypnose, vertiges, euphorie, hyperesthésie sensorielle, etc.; accoutumance; appétence; manie; etc.

Ceci justifie les efforts incessants qu'on a déployés pour trouver des analgésiques qui, tout en exerçant un effet thérapeutique semblable à celui de la morphine, soient dénués des actions secondaires désagréables de cet alcaloïde. On peut dire que tels efforts n'ont pas entièrement réussi, du fait que tous les succédanés de la morphine employés jusqu'à présent dans la clinique présentent des inconvénients semblables, dont la différence consiste à peu près dans le degré de tolérance individuelle chez l'un ou l'autre malade. On n'a pas réussi à écarter les inconvénients majeurs, notamment l'accoutumance, l'appétence, les effets sur les fonctions du cerveau et les troubles de l'appareil digestif.

C'est pourquoi on a chaleureusement salué l'annonce de la découverte d'une nouvelle drogue à effet analgésique supérieur à celui de la morphine, dénuée d'actions secondaires

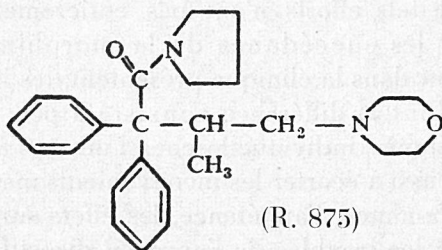
pouvant donc être employée, sans inconvénients, en toutes les situations, abondantes dans la clinique, où les phénomènes douloureux sont un problème majeur.

S'il est vrai que, posée dans ces termes, la nouvelle correspondait à une exagération, toujours est-il que le produit synthétisé et étudié par le savant belge Paul Janssen et portant la désignation de R. 875 est un analgésique d'un genre nouveau, différent sous nombreux points-de-vue, de la morphine et de tous ses succédanés et présentant des avantages indiscutables à leur égard.

Aussi, avons-nous estimé utile d'exposer brièvement les propriétés de ce nouvel analgésique, ainsi que les résultats des essais cliniques accomplis avec lui à l'étranger et de notre expérience personnelle, encore réduite.

Constitution chimique

Le R. 875 c'est une des nombreuses diphenylpropylamines synthétisées et étudiées, pendant 2 années environ par le Dr. Paul Janssen, parmi lesquelles ce savant a trouvé des substances douées de remarquables propriétés analgésiques, parasymphathicolitiques, anti-histaminiques et d'anesthésie



locale. Le R. 875, un isomère dextrogyre de la 2,2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butirylpyrrolidine, s'est montré

parmi toutes les substances étudiées, celle ayant la plus haute puissance analgésique.

Pharmacologie

Les essais de laboratoire, ont été accomplis avec plusieurs sortes d'animaux (souris, rats, cobayes, chats et chiens), en employant les procédés d'Eddy, Haffner, d'Amour et Smith et Winder, pour l'étude de l'effet analgésique. Les voies d'administration ont été celles intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et perorale.

Lors de ces essais, le R. 875 a été comparé aux analgésiques de type central les plus puissants et plus couramment employés, notamment la morphine, la pétéidine et la metadone, non seulement en ce qui concerne son activité analgésique mais aussi par rapport à sa toxicité.

Dans tous ces essais, le nouveau produit a montré une action analgésique plus puissante si bien qu'un index thérapeutique plus haut, par rapport aux autres drogues éprouvées. Son effet commença à se manifester plus tôt que celui de tout autre analgésique.

On ne s'est pas heurté à des phénomènes d'accoutumance, pendant toute la durée des essais qui, dans quelques cas, a dépassé 2 mois.

Les animaux accoutumés à la morphine et ayant donc besoin de doses élevées de cet alcaloïde pour obtenir un effet analgésique net, réagirent au R. 875 comme les animaux inaccoutumés.

Lors de l'expérimentation animale, le R. 875 a montré un effet sur les fonctions vitales de l'organisme semblable à celui des autres analgésiques centraux. Toutefois, lors de l'expérimentation humaine, on a constaté que le nouveau produit, en doses thérapeutiques, avait un effet minime ou nul sur la respiration, la circulation, la diurèse, la motilité intestinale et les fonctions du cerveau.

Expérience clinique

Le R. 875 est essayé depuis bien de mois, à la Belgique et en France, dans des services d'oncologie, clinique médicale, chirurgie, neurochirurgie, obstétrique et gynécologie.

Nous avons connaissance des travaux de Charbonnier, Soupault, Caroli et collaborateurs, de Couvelaire, David et Deligné, tous des Hôpitaux Civils de Paris, ainsi que des travaux de provenance belge, de Maisin, Marin, Tixhon, Godart, Chapaux, Hustin et plusieurs autres, et encore de provenance suisse, de Heinzen et Michellon, une partie desquels se trouvent encore sous presse.

Ces essais comprennent plusieurs centaines de cas et des milliers et milliers de doses employées, dans les plus différentes situations douloureuses: néoplasies à diverses localisations; coliques hépatiques et rénales; pneumothorax spontané; fractures; hémarthroses hémophiliques; interventions de petite chirurgie, de chirurgie générale, neurochirurgie et traumatologie; pendant les couches, etc.

D'une manière générale, tous les cliniques qui ont essayé le produit en reconnaissent les avantages, depuis un effet plus rapide, parfois immédiat, jusqu'à une plus haute efficacité et absence de toxicité. Les auteurs français sont particulièrement enthousiastes. Soupault, Caroli et collaborateurs affirment que le R. 875, en traitement chronique, est à même de calmer les douleurs continuelles les plus violentes, comme chez certains cancéreux, en permettant de faire un traitement analgésique adapté à chaque cas, de manière à supprimer la souffrance des malades. Les médecins susmentionnés ont estimé que le produit était le plus puissant et maniable des analgésiques jusqu'à présent connus et ils font ressortir qu'ayant une activité presque entièrement analgésique, il n'agit pas sur le psychisme et la volonté des malades, ni exerce pratiquement d'effet hypnotique. Cependant, le R. 875

est parmi toutes les drogues connues celle exerçant un plus grand effet potentialisateur des barbituriques.

David et Deligné estiment que le R. 875 est un excellent auxiliaire dans la préparation pré-opératoire, en tant qu'un utile adjuvant de l'anesthésie dans l'intra-opératoire et un excellent sédant des douleurs post-opératoires, suivant leur observation des cas du domaine de la neuro-chirurgie.

Hustin et Chapaux reconnaissent l'utilité du R. 875 pendant les couches, le premier faisant ressortir qu'il n'a pas remarqué d'effet nuisible sur l'enfant, ce qui s'est traduit par une mortalité nulle et parce que la réanimation ne devint pas nécessaire dans leurs 59 cas. Ils remarquèrent que le R. 875 facilite et accélère les couches et que l'analgésie est satisfaisante dans la plupart des cas (80% dans la série de Hustin; 60% dans la série de Chapaux). Ce dernier a remarqué des effets secondaires em 20% des cas; Hustin ne rapporte pas d'effets secondaires.

Effets secondaires

Dans tous les essais cliniques mentionnés le seul effet secondaire rapporté comme fréquent c'est une sensation de légère ivresse, les facultés intellectuelles du malade se maintenant, toutefois, entièrement. Dans un pourcentage bien moindre et, en tout cas, nettement au-dessous de celui qu'on remarque avec l'emploi de la morphine et ses succédanés, on rapporte des effets secondaires de majeure importance, telles que nausées, vomissements, sudation et tendance à la lipothymie.

Tous ces effets secondaires obéissent, en règle, rapidement aux anticholinergiques du type du bromure de metantéline et se réduisent remarquablement si l'on recommande aux malades de prendre les premières doses en décubitus.

D'ailleurs, ces ennuis ne se présentent généralement qu'après l'administration des premières doses, disparaissant, petit à petit, au cours du traitement.

Les manifestations les plus importantes, notamment bradypnée et tendance au collapsus, n'ont été rencontrées que trop rarement parmi les malades recevant des doses extrêmement élevées (Caroli et Soupault parvinrent à administrer 400 mg. par jour!). Ces manifestations sont vite supprimées par la nalorphine (N-alil-normorphine) en injection de 5, 10 ou 20 mg., suivant les besoins. C'est pourquoi on désavoue l'emploi de doses élevées, quand cet antagoniste du produit ne soit pas disponible.

À l'opposé de ce qui arrive avec la morphine et dérivés, l'action hypnotique du R. 875 est à peu près négligeable, l'intelligence et la volonté se conservant intactes. Il n'y a pas de constipation, tandis que des phénomènes d'évidente accoutumance ou appétence n'ont pas jusqu'à présent été signalés. En outre, les doses thérapeutiques normales n'ont pas amené soit des effets remarquables sur la circulation et la diurèse, soit dépression du centre respiratoire.

Posologie

Compte tenu de la faible toxicité de la drogue, l'ampleur des dosages est bien large et on peut l'adapter presque sans restrictions aux besoins de l'analgésie, ainsi qu'il se dégage des paroles de Caroli et Soupault.

Il convient certes de commencer par des doses faibles, en règle 5 mg., qui sont le plus souvent suffisantes et répéter ces doses avec la fréquence convenable pour éviter les douleurs aux malades. Les prises moyennes employées montèrent à 10 mg. mais cette dose a été portée, en plusieurs cas, à 20 mg. ou davantage, suivant l'intensité de la douleur et la susceptibilité du malade. Ainsi que nous l'avons remarqué, la dose totale journalière peut être très élevée, puisqu'on amène même atteint les 400 mg.

Tous les auteurs font ressortir que les premières doses doivent être administrées en décubitus, pour éviter les effets secondaires.

Les voies d'administration couramment employées ont été celles intramusculaire, rectale et orale. David et Deligné employèrent chez leurs malades, au cours de l'intervention, la voie intraveineuse, à petites doses (1 ou 2 mg.) souvent répétées, selon les besoins.

Conclusions générales de l'expérience d'autres médecins

1—Le R. 875 semble être un analgésique plus puissant et à plus haut index thérapeutique que tous les autres analgésiques à présent employés. Son action est rapide (dans 10 à 20 minutes) et parfois immédiate.

2—L'intervention d'effets secondaires est, à ce qu'il semble, moindre qu'avec la morphine ou quelconque de ses succédanés. Notamment, on ne remarque pas les effets désagréables de ces drogues sur les facultés intellectuelles, le rythme du sommeil, le transit intestinal, la circulation, la respiration et la diurèse; d'autre part, on ne se heurte pas à des phénomènes d'accoutumance et d'appétence.

3—On n'a pas établi des contre-indications pour le produit.

Cas personnels

Parvenus à ces conclusions, après les lectures auxquelles nous nous sommes livrés, nous décidâmes d'essayer le produit chez ceux de nos malades où les phénomènes douloureux dominaient la symptomatologie.

Les résultats exposés ci-dessous se conforment, dans leurs traits généraux, à ceux rapportés par les auteurs dont il est question dans cet ouvrage:

CAS I — D. F., 54 ans. Sexe m. S₂ S₁ de l'Hôpital de Capuchos (Lisbonne).

Diagnostic — Neuro-radiculite toxique (intoxication aiguë par le thallium). Douleurs déchirantes des membres inférieurs.

Il coexiste un neurinome du médiastin, asymptomatique, décelé par la radiographie routinière du thorax.

Posologie — Au début, une seule injection de 10 mg. après le dîner, étant donné que les douleurs n'intervenaient que la nuit. Ultérieurement, outre cette injection de 10 mg., deux ou trois injections de 5 mg. pendant le jour, parce qu'avec la progression de la maladie s'avolumèrent les plaintes douloureuses. Enfin, il devint nécessaire d'administrer 10 mg. tous les 4 heures, le jour et la nuit parce qu'il y a eu aggravation progressive des plaintes douloureuses.

Au cours des derniers jours, les doses partielles ont été ramenées à la moitié, sans modification de l'effet thérapeutique.

Effet thérapeutique — Disparition totale de la douleur, 15 à 30 minutes après chaque injection. Avec l'administration régulière toutes les 4 heures, on maintient le malade continuellement sans douleurs.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS II — J. C. C., 56 ans. Sexe m. S₂ S₁ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Gastrectomisé par suite de cancer de l'antré pylorique. Syndrome polynévritique avec dissociation albuminocytologique. Douleurs intenses des membres inférieurs.

Guillain-Barré? Metastases de la colonne? Le malade a sorti avant la conclusion de son étude.

Posologie — 1 suppositoire de 10 mg. toutes les 12 heures.

Effet thérapeutique — Cessation totale des douleurs, tout au long du traitement. L'effet analgésique s'est manifesté une demie-heure après le premier suppositoire.

Effets secondaires — Nausées et vomissements à partir du 4.^o jour de traitement.

À l'opposé de ce qui arrive le plus souvent, les effets secondaires se présentèrent tardivement.

Sous avons ensuite appris que le malade recommença le traitement chez lui, sans des effets secondaires.

CAS III — M. A. J., 63 ans. Sexe f. S₂ S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Ictère par metastases du foie. Néoplasie probable de la queue du pancréas. Douleurs ininterrompues, très intenses, de l'hypocondre gauche, avec irradiation en arrière.

Posologie — 1 suppositoire de 10 mg. toutes les 8 heures ou 1 suppositoire de 5 mg. toutes les 6 heures.

Effet thérapeutique — Sédation de la douleur qui a pris une forme légère et persistante tout au long du traitement.

Effets secondaires — Légère sensation d'ivresse quand la malade se lève.

CAS IV — M. A., 59 ans. Sexe f. Actuellement internée au S₃ S₂ de l'Hôpital de S. José.

Diagnostic — Néoplasie du fond de l'estomac avec invasion du cardia et du diaphragme. Douleurs intenses et continues de l'épigastre, avec irradiation en haut et arrière.

Posologie — 1 suppositoire de 10 mg. toutes les 8 heures.

Effet thérapeutique — Cessation complète des douleurs quelques minutes après l'application du premier suppositoire. L'analgésie se maintient.

Effets secondaires — Aucuns. Les vomissements qui existaient déjà précédemment ne s'aggravèrent pas.

CAS V — L. S., 47 ans. Sexe f. Consultation au S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Mastectomie droite depuis presque deux années par suite de néoplasie. Douleurs continues à l'épaule et bras droits. Il n'y a pas de métastases cliniquement ou radiologiquement appréciables. En traitement avec des androgènes.

Posologie — 1 suppositoire de 10 mg.

Effet thérapeutique — La malade n'a pas fourni des données, parce que l'intensité des effets secondaires en a attiré toute son attention.

Effets secondaires — Nausées et vomissements intenses et répétés qui ont commencé une demi-heure après l'application du suppositoire et durèrent 24 heures environ. Lipothymie de répétition. Hypersudorèse. La malade s'est améliorée après avoir pris un comprimé d'«Antrenil», retournant le lendemain à sa vie normale.

La malade n'a fait aucun repos après l'application du suppositoire, ayant continué à travailler même après avoir des nausées.

CAS VI — M. M. S., 17 ans. Sexe m. S₂ S₁ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Maladie rhumatismale. Bronchopneumonie de la base gauche. Pneumothorax spontané à la droite. Douleurs polyarticulaires. Point de côté poignant à la base gauche.

Posologie — 1 injection de 5 mg. Une demie-heure après, nouvelle injection de 5 mg.

Effet thérapeutique — Le R. 875 a été administré pour introduire un trocart à soupape pour aspiration de la cavité pleurale droite. La première injection n'ayant pas réussi, on a fait une deuxième. Peu de minutes après celle-ci on a pu introduire et tenir aisément en place le trocart. La mentalité et le comportement neurotique du malade ne nous ont pas permis d'évaluer le degré d'analgésie; pourtant, l'effet de la deuxième injection fut net, ce qui nous permit de faire la ponction du thorax, précédemment impossible.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS VII — R. A. S. B., 37 ans. Sexe f. S₂ S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Ulcère duodénal. Radiculopolynévrite à origine ignorée. Myelographie normale. Paralyse du sciatique-poplitée externe à la droite.

Douleurs aux membres inférieurs.

Toxicomanie (la malade prenait depuis 6 mois, 5 ou 6 injections par jour de spasalgine).

Posologie — Injection de 5 mg. toutes les 8 heures; après, toutes les 4 heures.

Effet thérapeutique — Fugace (soulagement des douleurs pendant 1 demie-heure). La malade demande toujours de la spasalgine, probablement par toxicomanie, puisque l'intensité des douleurs était douteuse.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS VIII — M. J. E., 25 ans. Sexe m. S₂ S₁ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Maladie de Hodgkin. Douleurs à la région cervicale, après biopsie ganglionnaire.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg. toutes les 8 heures.

Effet thérapeutique — Disparition des douleurs 20 minutes après l'ingestion du comprimé. L'analgésie s'est maintenue, le malade ayant supprimé la médication le lendemain, de son gré.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS IX — N. B., 17 ans. Sexe f. Malade externe.

Diagnostic — Tuberculose pulmonaire bilatérale. Point de côté poignant à l'hémithorax droit qui a porté le collègue qui examina la malade chez elle à diagnostiquer pneumothorax spontané, sans confirmation ultérieure.

Posologie — Comprimé de 5 mg. pris irrégulièrement quand s'exacerbent les douleurs au thorax.

Effet thérapeutique — Disparition de la douleur une demie-heure environ après l'ingestion de chaque comprimé.

Effets secondaires — Sensation de vide à la tête, en même temps que se manifeste l'action analgésique, pendant les 3 premiers jours. Cette action secondaire de la drogue a disparu ultérieurement.

CAS X — L. R., 54 ans. Sexe f. S₂ S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Sclérodermie généralisée. Cirrhose hépatique avec hypertension portale. Anastomose porte-cave depuis 3 mois. Sepsis. Bronchopneumonie gauche. Intense point de côté transfixif à la base de l'hémithorax gauche.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg.

Résultat thérapeutique — Disparition du point de côté 10 minutes après l'ingestion du comprimé.

Effets secondaires — Étourdissements et sensation de vertige quand la malade se levait. Nausées. Malaise marqué. Sudorèse.

CAS XI — M. A., 20 ans. Sexe f. S₂ S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Adénite cervicale bacillaire. Douleurs intenses après biopsie ganglionnaire.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg.; 6 heures après, quand les douleurs revenaient, nouveau comprimé de 5 mg.

Effet thérapeutique — Disparition complète de la douleur, 10 minutes après l'ingestion du comprimé.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS XII — V. S. L. B., 87 ans. Sexe f. Malade externe.

Diagnostic — Anémie hypochromique par des pertes hémorroïdaires, en rémission. Douleurs intenses au visage, avec grand edème de la lèvre supérieure par abcès paradentaire. Fièvre à 38°. En traitement par la pénicilline.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg.; autre comprimé 8 heures après.

Effet thérapeutique — Disparition complète de la douleur 10 minutes après l'ingestion du premier comprimé. La malade n'a eu plus de douleurs. Le lendemain, sous l'action de la pénicilline, ont disparu l'œdème et la fièvre.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS XIII — S. S. F., 36 ans. Sexe m. Malade externe.

Diagnostic — Fissure de l'anus, très douloureuse.

Posologie — 1 suppositoire de 10 mg.

Effet thérapeutique — Disparition des douleurs une demie heure après l'application du suppositoire.

Effets secondaires — Nausées, étourdissements, sudation, tendance à la lipothymie, le malade étant obligé au decubitus, plusieurs fois par jour. Le malade n'a fait aucun repos après l'administration du produit et il retourna tout de suite à sa vie normale.

CAS XIV — M. I. S., 42 ans. Sexe f. Malade externe.

Diagnostic — Maigreur constitutionnelle. Abcès paradental très douloureux, avec tuméfaction de la région malaire gauche.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg.

Effet thérapeutique — Aucun.

Effets secondaires — Étourdissements, vertiges, malaise accentué, sudorèse, nausées et vomissements, tendance à la lipothymie.

CAS XV — A. C. R., 46 ans. Sexe m. S₂ S₁ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Hématémèses et mélénas par probable ulcère du duodène (en étude). Colique rénale gauche.

Posologie — Une ampoule de 5 mg.; une demie-heure après, nouvelle ampoule de 5 mg.

Effet thérapeutique — Aucun à la première injection. La colique a disparu, sans retour, une demie-heure environ après la deuxième injection.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS XVI — M. L., 30 ans. Sexe f. Malade externe.

Diagnostic — Spondylite dorsale chronique (par brucéllose?); douleurs pendant la nuit, avec des troubles du sommeil.

Posologie — 1 comprimé de 5 mg. à l'heure du coucher que la malade n'a répété que très rarement au cours de 1 mois.

Effet thérapeutique — Disparition des douleurs. Sommeil normal pendant toute la nuit.

Effets secondaires — Aucuns.

CAS XVII — L. A. C., 70 ans. Sexe f. S₂ S₂ de l'Hôpital de Capuchos.

Diagnostic — Thrombose cérébrale; hémiparésie gauche. Douleurs intenses au poing droit, après extirpation d'un kyste synovial.

Posologie — 1 comprimé toutes les 8 heures.

Résultat thérapeutique — Soulagement de la douleur tout au long du traitement, lequel n'a été nécessaire de poursuivre que par deux jours.

Effets secondaires — Aucuns.

Bibliographie

- Bianchi et Franceschini — «Brit. J. Pharmacol.», 9:280, 1954.
Chapaux — (Ouvrage sous presse) *.
Couvelaire — (Ouvrage sous presse).
D'Amour et Smith — «J. Pharmacol.», 72:74, 1941.
David, Carter et Welborn — «J. Pharmacol. & Exp. Therap.», 119:140, 1957.
David et Deligné — «La Presse Médicale», 65:73, 1957.
Deligné et Gilles — «Anesthésie & Analgésie», 14:51, 1957.
Eddy et Leim Bach — «J. Pharmacol.», 107:385, 1957.
Egler — (Ouvrage sous presse).
Haffner — «Dtsch. Med. Wschr.», 55:731, 1953.
Heinzen — (Ouvrage sous presse).
Hustin — (Ouvrage sous presse).
Janssen — Thèse d'agrégation en Pharmacologie de l'Université de Gand, 1956.
Janssen — «J. Am. Chem. Soc.», 78:3862, 1956.
Janssen et Jageneau — «J. Pharm. & Pharmacol.», Vol. 9, N.º 6, 1957.
Jongh et Fok — «Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.», 5:472, 1954.
Jongh et Proosdy-Hartzema — «Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.», 4:153, 1955.
Langeron, Paget et Vincent — (Ouvrage sous presse).
Lejeune — (Ouvrage sous presse).
Litchfield et Wilcoxon — «J. Pharmacol.», 96:99, 1956.
Maisin — (Ouvrage sous presse).
Marin — (Ouvrage sous presse).
Michellon — (Ouvrage sous presse).
Proosdy-Hartzema et Jongh — «Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.», 4:37, 1957.
Soupault, Caroli, Renon, Schops et Charbonnier — «Méd. et Hygiène», 15:159, 1957.
Tixhon — (Ouvrage en cours de publication).
Winder, Pfeifer et Maison — «Arch. Int. Pharmacol.», 72:329, 1946.

* Cet ouvrage, ainsi que les autres «sous presse», sont déjà connus par l'intermédiaire du Prof. Janssen, auquel ils ont été personnellement communiqués.