

# Morphine, morphinomimétiques et morphinoblocants

Autor(en): **Radouco-Thomas, C. / Radouco-Thomas, S.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **9 (1956)**

Heft 1

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-738960>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

La transformation de Lorentz portait seulement sur le temps, par le terme  $t' = \frac{1}{\alpha} \left( t - \frac{x}{V} \right)$ , ( $\alpha = \sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}$ ,  $V = c^2/v$ ) et non sur le scalaire  $\psi$  supposé invariant. Elle faisait apparaître la vitesse de phase  $V = c^2/v$  qui, jointe à la fréquence  $\nu$ , donnait la longueur d'onde  $\lambda = h/m\nu$ .

Du point de vue de l'auteur, l'onde possède quatre composantes de même forme. Elle se transforme comme les coordonnées (covariance). La contrevariance donne des résultats analogues. Cette hypothèse, jointe à l'emploi de la nouvelle transformation, permet d'écrire un système d'équations qui contient les équations de Proca, et se ramène aux équations de Maxwell lorsque la masse du corpuscule tend vers zéro.

*Ce raisonnement qui conduit à des équations linéaires, est basé sur le fait que la transformation est elle-même linéaire par rapport aux  $v_k$ .*

Dans ce domaine, la nouvelle transformation offre ainsi de *nouvelles possibilités*: elle relie la théorie électromagnétique et la mécanique ondulatoire, d'une part entre elles, et d'autre part à la structure de l'espace-temps.

Cette note ne constitue qu'un résumé très bref de la communication. Un exposé plus développé sera publié dans un prochain numéro.

*Université de Grenoble.  
Faculté des Sciences.*

**C. Radouco-Thomas et S. Radouco-Thomas.** — *Morphine, Morphinomimétiques et Morphinoblocants.*

L'étude de la pharmacodynamie et des applications thérapeutiques de la morphine la définit comme une substance analgésico-stupéfiante [8]. Autour de cet alcaloïde gravite tout un ensemble de drogues qui lui sont étroitement liées tant du point de vue chimique que pharmacologique, thérapeutique et toxicomanogène.

Nous nous proposons de tenter une systématisation de ces substances en les groupant en « Morphinomimétiques » et « Morphinoblocants ».

**Morphinomimétiques.**

Par morphinomimétiques, nous entendons les substances qui reproduisent, miment, totalement ou partiellement, les effets de la morphine. Dans ce groupe, nous encadrons :

*Les analgésiques-stupéfiants naturels*, la morphine elle-même (fig. 1), la Codéine (méthylmorphine) et la Thébaïne (diméthylmorphine);

*Les analgésiques-stupéfiants semi-synthétiques* obtenus par des modifications chimiques des alcaloïdes naturels :

éthérisation de la fonction phénol: Dionine (éthylmorphine), Péronine (benzylmorphine),

éthérisation des fonctions alcool et phénol: Héroïne (diacétylmorphine),

hydrogénation en C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>: Paramorfan (dihydromorphine),

hydrogénation en C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> et perte de la fonction alcool: Désomorphine (dihydrodésomorphine),

hydrogénation en C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> et oxydation de la fonction alcool: Dilaudide ou *Hydromorphone* (dihydromorphinone), Dicodide ou *Hydrocodone* (dihydrocodéinone),

hydrogénation en C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, oxydation de la fonction alcool et oxydation en C<sub>7</sub>: Eucodal ou *Oxycodone* (dihydrohydroxycodéinone),

oxydation de la fonction alcool et méthylation en C<sub>7</sub>: *Métopon* (méthyldihydromorphine),

acétylation du produit de monodéméthylation de la dihydrothébaïne: Acédicone (déméthyl-acétyl-dihydrothébaïne),

oxydation de la fonction amine: Génomorphine (N-oxymorphine),

modifications complexes des drogues naturelles: Apomorphine, Apocodéine, etc.;

*Les analgésiques-stupéfiants de synthèse* des groupes :

N-méthyl-morphinan: *Levorphanol*, *Racémorphane*, *Lévométhorphan* et *Racéméthorphan*,

\* Les termes en italiques sont les dénominations communes internationales proposées par la Pharmacopée Internationale.

*Péthidine* (ester éthylique de l'acide méthyl-1-phényl-4-pipéridyl carboxylique 4): *Bémidone*, *Cétobémidone*, *Prodines*, *Méprodines*, *Promédol*,

*Méthadone* (4,4 phényl, 6 diméthyl-aminoheptanone 3): *Méthadol*, *Acétylméthadol*, *Phénadoxone* et les isomères actifs correspondants,

Dithiénylbuténylamine et dérivés, etc.

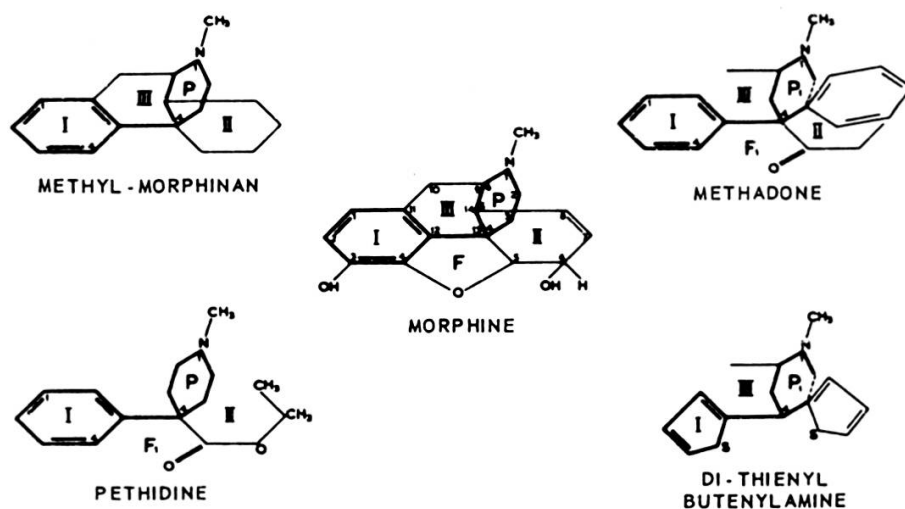


Fig. 1

Du point de vue *chimique*, ces substances présentent une étroite parenté de structure, entre elles et avec la morphine.

Quelle que soit leur origine, elles possèdent toutes comme squelette de base un noyau N-méthyl pipéridine, substitué en para par un radical phényl (ou thiényl).

L'étude de la configuration spatiale des analgésiques-stupéfiants de synthèse [6] a permis de concevoir un squelette pseudo-pipéridine pour les groupes Méthadone et Dithiénylbuténylamine et de les intégrer ainsi, également du point de vue chimique, dans ce groupe (fig. 1).

Du point de vue *pharmacologique*, les morphinomimétiques engendrent les mêmes effets que la morphine. Leur action principale se manifeste au niveau du système nerveux central par une préphase d'excitation suivie d'une phase dépressive caractéristique: action algoplégique, hypnotique, antiémétique, bradypnéisante, anti-tussorale, etc.

Des variations individuelles, qualitatives et quantitatives, caractérisent chacun de ces produits et leur confèrent, en général une action plus sélective. Nous y reviendrons dans un travail ultérieur.

Les morphinomimétiques ont trouvé les mêmes *applications thérapeutiques* que la morphine. De plus, par leurs caractères pharmacologiques individuels, ils sont des agents thérapeutiques plus sélectifs.

Ainsi, pour ne citer que quelques exemples, la Désomorphine, le Dilaudide et surtout le Métopon et la Péthidine sont particulièrement employés en chirurgie et en médecine interne pour leur effet analgésique dénué de troubles secondaires. Par contre, la Dionine, le Dicodide, l'Eucodal et la Codéine sont surtout des sédatifs de la toux.

Reste un dernier aspect qui renforce le concept unitaire de toutes ces substances, à savoir leur *pouvoir toxicomanogène*.

Administrés en doses répétées, tous ces produits engendrent, tout autant que la morphine, une tolérance croissante et un asservissement physiologique et psychique à la drogue (14).

Nous insistons sur ce dernier caractère commun car, surtout pour les drogues synthétiques, il est encore actuellement trop souvent ignoré [8].

On voit donc que les bases chimiques, pharmacologiques, thérapeutiques et toxicomanogènes évoquées permettent d'englober tous les produits mentionnés dans un cadre unitaire, celui des Morphinomimétiques.

### **Morphinoblocants.**

Par morphinoblocants, nous entendons toutes les substances, semi-synthétiques ou synthétiques, capables d'antagoniser spécifiquement, totalement ou partiellement, les effets de la morphine et des morphinomimétiques.

La *structure chimique* des morphinoblocants est très proche de celle des morphinomimétiques: ils possèdent également comme squelette de base un noyau N-alcoyl 4 phényl-pipéridine, mais ils s'en différencient soit par l'activité optique, soit par la substitution du radical méthyl par un autre groupement alcoyl.

Les principaux morphinoblocants actuellement connus sont:

les dérivés dextrogyres du groupe N-méthyl-morphinan: le Dextrorphan et le Métorphan;

les dérivés alcoylés de certains nor-morphinomimétiques.

Le radical méthyl est substitué par une chaîne de trois carbonés: radical allyl, propargyl ou propyl.

Ce sont principalement: l'allyl-nor-morphine (Nalorphine), l'allyl-nor-codéine, l'allyl-nor-morphinan (Levallorphan), l'allyl-3-hydroxy= et l'allyl-3-métoxy=morphinan ainsi que le propyl= et le propargyl= 3-hydroxy-morphinan.

La similitude de structure de ces drogues et son étroite analogie avec celle de la morphine et des morphinomimétiques semblent indiquer que les morphinoblocants interviennent par un mécanisme de compétition au niveau du système nerveux central [1].

Toutefois les variations de structure indiquées ne sont ni nécessaires, ni suffisantes. L'amino-acridine, qui est un antagoniste de la dépression respiratoire et circulatoire (mais non de l'analgésie) des morphinomimétiques, ne présente pas dans sa structure chimique le squelette de base indiqué. D'autre part, les dérivés allyl de la Péthidine ne sont pas des morphinoblocants.

Le domaine chimique des morphinoblocants est donc plus complexe que celui des morphinomimétiques.

Du point de vue *pharmacologique*, les morphinoblocants se signalent par leur pouvoir d'antagoniser les effets de la morphine et des morphinomimétiques, particulièrement la dépression respiratoire et l'analgésie.

Cet antagonisme se caractérise par sa rigoureuse spécificité.

La Nalorphine contrecarre tous les effets de la morphine, notamment et d'une façon spectaculaire la dépression respiratoire, mais elle est sans action sur la dépression respiratoire due aux barbituriques.

Le 3-oxy-N-allyl-morphinan est un antagoniste de l'excitabilité morphinique de la Souris [5], mais il est inefficace envers l'excitabilité due à la caféine et à la benzédrine.

Les morphinoblocants ont trouvé une *application clinique* comme antidotes de l'intoxication aiguë par la morphine et les morphinomimétiques.

Dans le cadre des *toxicomanies*, les morphinoblocants se signalent par leur propriété de déclencher le syndrome d'abstinence (Nalorphine).

Bien que l'étude des antagonistes de la morphine et des morphinoblocants en soit encore à ses débuts, toutes ces substances peuvent être réunies du fait de leur structure chimique et de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs applications thérapeutiques, également dans un cadre unitaire, celui des morphinoblocants.

*En conclusion*, il nous a paru utile de soulever la question de nomenclature et de systématisation dans un domaine de la Pharmacologie et de la Thérapeutique où règnent encore certaines confusions et équivoques.

Les termes de « mimétiques » et de « blocants » sont une extrapolation de la terminologie en usage dans la pharmacologie du système nerveux autonome.

Du point de vue nomenclature, ils peuvent remplacer avantageusement les nombreuses dénominations rencontrées dans la littérature, d'une part: drogues à effet morphinique [9], morphine-like [3, 4], morphinähnliche [2, 11], morfinosimili [10], succédanés synthétiques de la morphine à action analgésique, etc.; d'autre part, morphinantagonisten [7, 12, 13], antidotes de la morphine [15], etc.

Du point de vue pharmacologique et thérapeutique, ils permettent d'envisager toutes ces substances comme un ensemble fonctionnel basé sur un même mécanisme d'action (configuration stéréochimique).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BECKETT, A. H. et A. F. CASY, « Stereochemistry of certain analgesics ». *Nature*, 1954, 173: 1231-1232.
2. BRANDSTAETTER, M., « Zum mikroskopischen Nachweis morphinähnlich wirkender Verbindungen ». *Arzneimittel-Forschung*, 1953, 3, 1, 33-34.

3. BRAENDEN, O. J., N. B. EDDY et H. HALBACH, « Synthetic substances with morphine-like effect. Relationship between chemical structure and analgesic action. Problem of synthetic narcotic drugs ». Commission on Narcotics drugs O.N.U., tenth session, 1955, 30 March.
4. —and P. O. WOLFF, « Synthetic Substances with Morphine-Like Effect — Chemical Aspects ». *Bull. Wld Hlth Org.*, 1954, 10: 1003-1038.
5. FROMHERZ, K. und B. PELLMONT, « Morphinantagonisten ». *Experientia*, 1952, 8 (10): 394.
6. GERO, A., « Steric Considerations on the Chemical Structure and Physiological Activity of Methadone and Related Compounds ». *Science*, 1954, 119 (3082): 112-114.
7. MALORNY, G., « Zur Wirkungsweise spezifischer Morphinantagonisten ». *Arzneimittel-Forschung*, 1955, 252-259.
8. RADOUCO-THOMAS, C., « Les analgésiques-stupéfiants de synthèse en pharmacologie et thérapeutique ». *Compte rendu Inst. nat. genevois*, 1956 (sous presse).
9. Rapport (4<sup>e</sup>) du Comité d'experts des drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie: « Substances synthétiques à effet morphinique ». *Bull. des Stupéfiants*, 1954, 6 (1): 48.
10. SANTARATO, R., « Azione dei Farmaci sul Metabolismo del Piruvato nei feti e negli Animali giovani. II. Morfina e Morfinosimili di sintesi ». *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1953, 29 (4): 628-630.
11. SCHAUMANN, O., « Die Wirkungsspezifizität der Morphinähnlichen Analgetika ». *Arzneimittel-Forschung*, 1954, 4 (3a): 115-116.
12. TAUBMANN, G., « Allylnorcodéine as an Antagonist to Morphine Effects ». *Deut. Med. Wschr.*, 1954, 76 (35): 1302-1303.
13. UNTERHARNSCHIEDT, Fr., « Morphi-Antagonisten ». *Arzneimittel-Forschung*, 1955, 11: 630-634.
14. WOLFF, P. O., « Aperçu sur divers problèmes de la toxicomanie ». *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, 39: 932-936.
15. ZINDLER, M. von und P. GANZ, « Ein Antidot der Opiate ». *Deut. med. Wschr.*, 1954, 410-412.

*Université de Genève.  
Institut de Thérapeutique.*

**René Verniory.** — *Observations sur le Jurassique supérieur et le Crétacé inférieur des Monts Euganéens, Padova (Saccocomas et Tintinnoïdiens).*

*Situation de l'affleurement et de l'échantillonnage.*

A 31 km au SW de Padova s'étend la petite ville d'Este. Les carrières de Fontanafredda (seul affleurement de Juras-