

La mémantine, antagoniste du récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) : une nouvelle piste thérapeutique pour la prise en charge des douleurs neuropathiques

V Morel^{1,2}, G Pickering^{1,2}, M Etienne¹, AS Wattiez¹, A Dupuis¹, AM Privat¹, M Chalus¹, A Eschalier¹ and L Daulhac¹



¹ UMR 1107 Neuro-Dol Inserm/Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand
² Centre d'Investigation Clinique, Inserm 501, Bât 3C, Clermont-Ferrand



Introduction

Le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) est impliqué dans de nombreux processus physiopathologiques tels que la mémoire, l'apprentissage ou la douleur. Les antagonistes du récepteur NMDA constituent des traitements potentiels dans la prise en charge des douleurs neuropathiques mais ils entraînent de nombreux effets indésirables, ce qui limite leur utilisation en clinique.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de la mémantine :

- sur la **nociception** et la **cognition**
- sur les événements cellulaires associés au récepteur NMDA, comme la **phosphorylation de la sous-unité NR2B sur le résidu 1472**, lorsqu'elle est administrée de manière pré- ou post-chirurgicale, dans un modèle de douleur neuropathique induite par ligature du nerf spinal L5 (SNL) chez le rat.



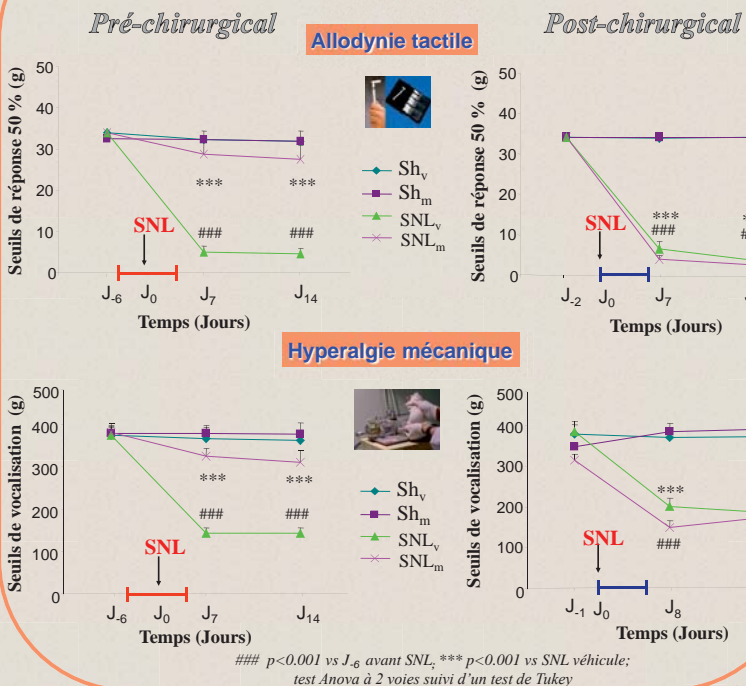
Matériel et méthodes

Les animaux Sham et SNL sont traités avec le véhicule (NaCl, 0,9%) ou la mémantine (20 mg/kg/rat/j) : Sh_v, Sh_m, SNL_v, SNL_m. En pré-chirurgicale, les injections débutent 4 jours avant la chirurgie et sont poursuivies 2 jours après chirurgie. En post-chirurgicale, les traitements sont réalisés pendant 7 jours à partir du jour de la chirurgie. Après traitement, l'allodynie tactile, l'hyperalgie mécanique et la mémoire spatiale sont évaluées respectivement par les tests du von Frey, Randall & Selitto et Y-maze. L'expression supraspinale au niveau du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur, du cortex somatosensoriel primaire, de l'insula et de l'hippocampe, ainsi que l'expression spinale de la tyrosine 1472 de la sous-unité NR2B du récepteur NMDA (pTyr¹⁴⁷²NR2B) sont mesurées par western-blot.

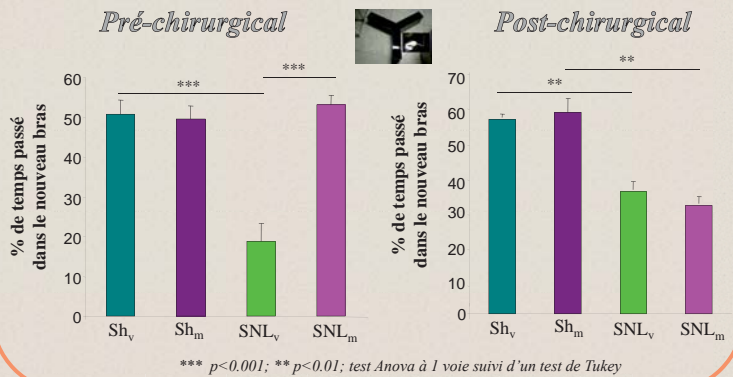
Résultats

Administrée de manière préventive, la mémantine supprime l'allodynie tactile, l'hyperalgie mécanique et restaure la mémoire spatiale. De plus, l'analyse densitométrique des western-blots montre une diminution de l'expression spinale et insulaire de pTyr¹⁴⁷²NR2B chez les animaux traités préventivement avec la mémantine. Par contre, administrée de manière post-chirurgicale, la mémantine n'a pas d'effet sur les paramètres douloureux, cognitifs et moléculaires.

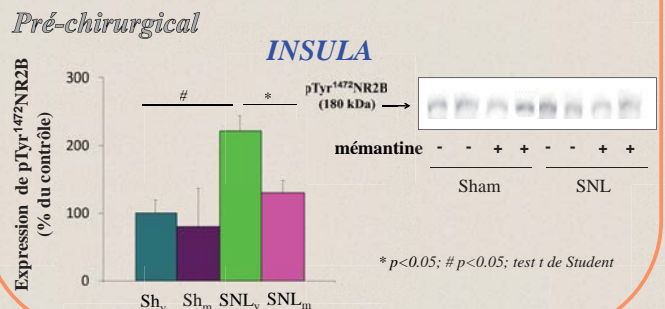
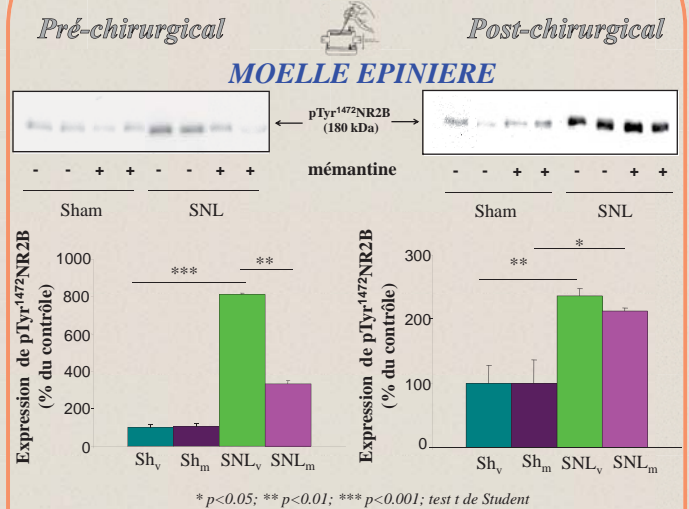
La mémantine prévient le développement de douleur neuropathique



La mémantine prévient la dégradation cognitive



Mémantine prévient l'expression de pTyr¹⁴⁷²NR2B



Conclusion

Administrée en amont de la chirurgie, la mémantine chez l'animal, un effet préventif sur le développement de la douleur neuropathique et sur la dégradation de processus cognitifs. pTyr¹⁴⁷²NR2B joue un rôle pivot dans ces mécanismes au niveau spinal et supraspinal (insula) qui doit être étudié. Suite à ces résultats, une étude clinique, randomisée, contrôlée versus placebo est en cours de réalisation chez 40 patientes atteintes d'un cancer du sein. L'objectif étant d'évaluer si la mémantine administrée en amont de la mastectomie sur 2 semaines pourrait prévenir le développement de douleur neuropathique, l'altération de la cognition et de la qualité de vie qui accompagnent la chirurgie du cancer du sein.