

G. MION*, M. CHANI**, Y. DIRAISON*

Pharmacologie du récepteur NMDA

S U M M A R Y

Pharmacology of NMDA receptor

Since their discovery in 1987, modulation of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) channels represents an opportunity in the fields of anaesthesia, analgesia and brain protection.

The NMDA receptor is one of the sites of connection of glutamate. Glutamatergic receptors are present on almost all the cells of the central nervous system, particularly the structures implied in nociception and memorizing. Glutamate is implied in neuronal growth, mnemonic processes, transmission of painful messages, synaptic plasticity and probably the development of the thought.

The complex activation of NMDA receptors implies several types of agonists interacting in co-operation and the simultaneous presence of a strong membrane depolarization. These mechanisms control the intraneuronal entry of calcium, the starting point of the synthesis of second and third messengers, prostaglandins and nitric oxide (NO). NO has the property to retrodiffuse towards the presynaptic element, probably one of the central mechanisms of long term potentiation (LTP).

Tolerance and hyperalgesia after administration of opioids, chronic pain, and probably a number of acute and chronic cerebral aggressions share the common calcium entry in the nervous cell through the activation of NMDA receptors. The concept of "use dependence" or "open channel blockade" is a fundamental property of ketamine and related molecules. They bind to an intracanalicular site which partially covers the site of fixing with magnesium. Activation of the μ receptors by opioids causes the phosphorylation of NMDA receptors, leading to postoperative tolerance and hyperalgesia. Ketamine is able to prevent hyperalgesia and tolerance by blocking NMDA channels at "anti-hyperalgesic" concentrations.

The significant calcic conductance of NMDA receptors makes them the privileged actor of excitotoxicity, an uncontrolled increase in the intraneuronal calcic concentration implied in the pathogenesis of the diseases of Huntington, Alzheimer or Parkinson. NMDA receptors are probably also implied in the pathophysiology of the so-called near-death experiences (NDE).

Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est l'un des sites de liaison du glutamate, aminoacide le plus abondant du système nerveux central. Principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate (*Fig. 1*) participe à des fonctions métaboliques fondamentales impliquées dans la croissance neuronale, la transmission des messages douloureux, les fonctions motrices, les processus mnésiques à long terme (apprentissage, mémorisation spatiale et algésique en

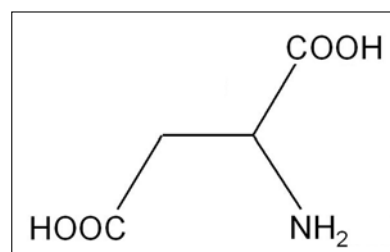


Fig. 1 – Glutamate.

Mots clés : Récepteurs NMDA : pharmacologie.

*Département d'Anesthésie-Réanimation, HIA Val-de-Grâce, 74, bd de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05.

**Hôpital Mohamed V, Rabat, Maroc.

Ce travail a été présenté en partie à Tunis au III^e Congrès panafricain d'anesthésie (21-25 mai 2005).

particulier), la plasticité synaptique et vraisemblablement l'élaboration de la pensée [1]. Il est aussi impliqué dans des processus pathologiques comme les phénomènes d'hyperalgesie, l'épilepsie, ou encore certaines maladies neuro-dégénératives (maladies d'Alzheimer, de Parkinson, chorée de Huntington, sclérose latérale amyotrophique [SLA], sclérose en plaques [2]...).

Synapse glutamatergique (Fig. 2)

Le glutamate peut être synthétisé sans distinction à partir de plusieurs précurseurs. Il est pris en charge et concentré dans les vésicules synaptiques par un mécanisme ATP-dépendant (Fig. 2-1). Le transporteur, hautement spécifique, ne prend pas en charge d'autres aminoacides excitateurs comme l'aspartate ou l'acide cystéique. Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium-dépendant et exerce ses effets post-synaptiques par l'intermédiaire de familles distinctes de récepteurs (Fig. 2-2). Il est ensuite éliminé de la fente synaptique par un transporteur sodium-dépendant (Fig. 2-3), qui peut également transporter l'aspartate, localisé sur les neurones et surtout les cellules gliales à l'intérieur desquelles le glutamate est converti en glutamine (Fig. 2-4) sous l'action de la glutamine synthétase [3]. Cinq sous-types de transporteurs à 10 segments transmembranaires ont été clonés chez l'homme (EAAT1 à 5). L'inactivation du glutamate est un phénomène crucial qui permet à la neurotransmission d'être efficace et ponctuelle, et qui évite la désensibilisation des récepteurs et les lésions cellulaires [4]. La glutamine est recyclée en glutamate dans

les terminaisons nerveuses par la glutaminase mitochondriale (Fig. 2-5) activée par le phosphate.

Récepteurs du glutamate

Les canaux ioniques sont des protéines complexes qui constituent des pores hydrophiles jouant le rôle de filtres moléculaires sélectifs au travers de la double couche lipidique hydrophobe de la membrane cellulaire. Seuls les ions de taille et de charge correctes sont susceptibles de traverser la partie la plus étroite du canal en suivant le gradient électrochimique. L'efficacité est impressionnante puisque plus de 1 million d'ions peuvent passer à travers le canal dans la même seconde, les facteurs limitants étant le nombre d'ions en présence et leur passage l'un à la suite de l'autre, « en file indienne ». Les canaux ioniques s'ouvrent et se ferment en fonction de changements conformationnels de leurs protéines constitutives. Ces modifications structurales sont sensibles à plusieurs types de stimuli : mécaniques (*mechanically-gated channels*), modifications de la polarisation membranaire (*voltage-gated channels*) ou liaison avec un agoniste ou ligand (*ligand-gated channels*) qui peut être un neurotransmetteur, un nucléotide, un ion, une hormone [5].

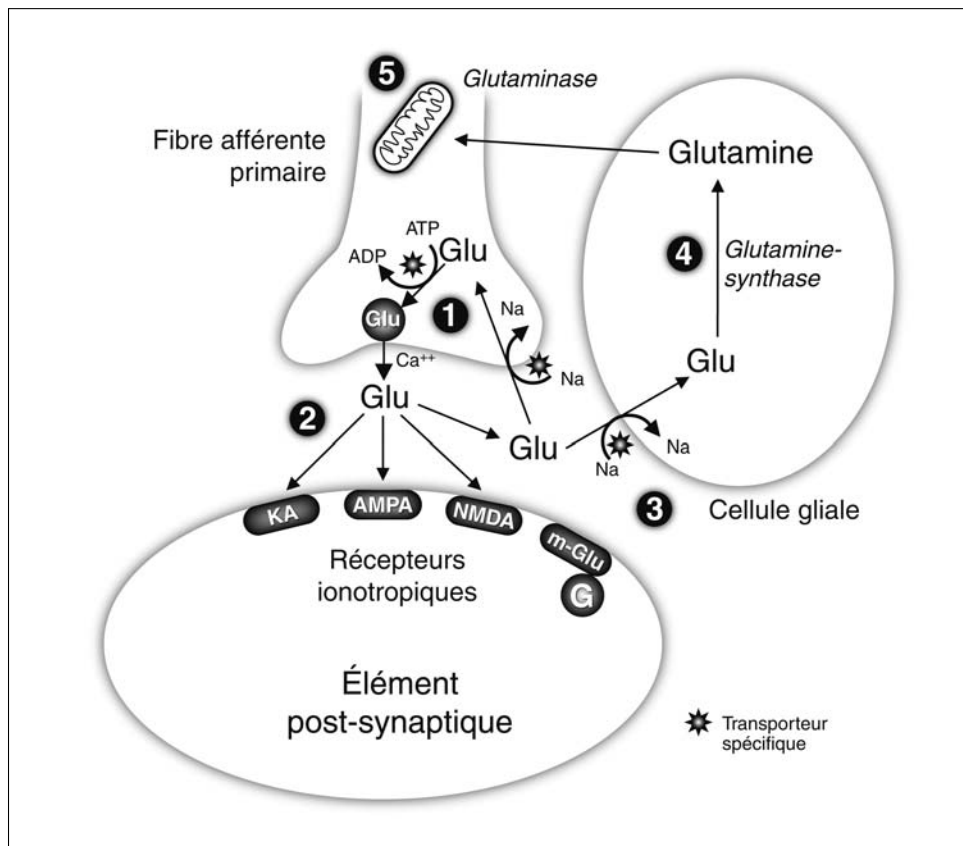


FIG. 2 – Synapse glutamatergique.

D'après Mion G *et al.* Effets neurophysiologiques et mécanismes d'action. In: Mion G ed. Kétamine. Paris: Arnette, 2003: 17-42.

Les récepteurs glutamatergiques sont présents sur quasiment toutes les cellules du système nerveux central, particulièrement les structures impliquées dans la nociception, comme les afférences primaires ou la corne postérieure de la moelle et dans la mémorisation, comme l'hippocampe. Le glutamate est un agoniste mixte : il active plusieurs classes de récepteurs qui coexistent sur une même cellule ou sur les éléments pré et post-synaptiques. Certains sont des récepteurs canaux cationiques activés par un ligand, appelés « récepteurs ionotropiques » et identifiés conventionnellement par leur agoniste le plus spécifique (molécule de synthèse qu'on ne rencontre pas *in vivo*) ; d'autres, couplés à une protéine G, sont appelés « récepteurs métabotropiques » [3].

Lorsque le glutamate est libéré dans la fente synaptique, l'activation des récepteurs ionotropiques post-synaptiques provoque l'ouverture d'un canal ionique responsable à son tour d'une dépolarisation membranaire qui augmente la probabilité que la cellule post-synaptique génère un potentiel d'action (transformation d'un signal chimique en un signal électrique). Il existe 3 classes de récepteurs ionotropiques au glutamate, habituellement distingués en récepteurs NMDA et non NMDA [6] :

- les récepteurs AMPA, précédemment dénommés récepteurs au quisqualate, mais dont l'agoniste le plus spécifique est l'acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA, *Fig. 5*) ;
- les récepteurs au kainate ou récepteurs KA ;
- les récepteurs NMDA, spécifiquement activés par le N-méthyl-D-aspartate (*Fig. 3*).

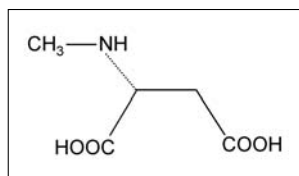


FIG. 3 – N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

Récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA sont des multimères hétéromériques dont la structure n'est pas totalement élucidée (tétra ou pentamériques). Perméables aux échanges sodium-potassium, ils sont surtout remarquables par leur conductance (perméabilité) calcique. Les sous-unités sont de plusieurs types [7] : les sous-unités NMDA-R1 sont toujours présentes ; un résidu asparagine y régule la perméabilité calcique [8]. Les sous-unités NR2 sont de 4 sous-types qui déterminent le type de récepteur : A à D, les types A et B étant les plus répandus ; les sous-unités NR2B, préférentiellement exprimées au niveau des fibres afférentes primaires (FAP), jouent un rôle particulier dans la transmission des messages douloureux [9]. Les sous-unités NR3 sont particulières dans le sens où elles diminuent la perméabilité calcique des canaux NMDA et modulent leur expression de surface ; les unités NR3A sont essentiellement exprimées pendant le développement ; enfin,

les sous-unités NR3B ont une distribution très restreinte, dans les motoneurones médullaires où elles participeraient aux effets immobilisants des anesthésiques [7, 10].

Les sous-unités partagent des séquences communes avec celles des récepteurs AMPA et kainate et possèdent 4 segments hydrophobes (M1 à M4) localisés dans leur région centrale, avec une disposition vraisemblable à 3 domaines transmembranaires (M1, M3 et M4). Le segment M2, dont la disposition en fer à cheval fait face au cytoplasme, représenterait la portion dévolue à la constitution du canal ionique [8].

L'activation complexe des récepteurs NMDA implique plusieurs types d'agonistes interagissant en coopération (amines, aminoacides, cations) et la présence simultanée d'une forte dépolarisation membranaire [11]. Cette double inféodation à des mécanismes indépendants d'activation explique une mise en jeu retardée (par rapport aux canaux AMPA, par exemple) et l'implication dans des phénomènes d'amplification du signal tels qu'on en rencontre dans les processus de mémorisation (LTP ou *long term potentiation*).

Glutamate et glycine sont décrits comme « coagonistes » du système (*Fig. 4A*). Le site de liaison au glutamate situé sur l'unité NR2, et un site distinct sur l'unité NR1 (strychnine – insensible, mais antagonisé par l'acide 7-chlorokynurénique ou le felbamate) pour la glycine, doivent être occupés simultanément pour activer le récepteur. Ce mécanisme indispensable n'est pas suffisant : le mécanisme régulateur essentiel est le bloc magnésien voltage-dépendant du récepteur NMDA. Au potentiel membranaire de repos (environ –70 mV), les ions Mg^{2+} extracellulaires obstruent le canal associé au récepteur, même si les coagonistes (glutamate et glycine) sont liés à leurs sites respectifs (*Fig. 4B*). La constante de dissociation du magnésium est une fonction exponentielle du voltage membranaire [12]. En cas de dépolarisation neuronale, les forces électrostatiques négatives qui attireraient l'ion Mg^{2+} au niveau de la sous-unité NR2 s'effondrent et le cation est libéré. Cette éjection du bouchon calcique autorise, sous l'action des coagonistes, un influx calcique d'autant plus important, donc, que la dépolarisation est marquée (*Fig. 4C*).

D'autres ions et molécules peuvent moduler le fonctionnement du canal NMDA. Les polyamines (putrescine, spermidine et spermine), sans être indispensables, potentialisent l'ouverture du canal sous l'action conjointe du glutamate et de la glycine. Des régimes appauvris en polyamines ont un effet analgésique dans certains modèles animaux [13] ; certains agents comme l'ifenprodil, dits antagonistes des polyamines, inhibent le récepteur NMDA à ce niveau.

La possibilité de S-nitrosylation de sites redox à l'extrémité N-terminale du récepteur, située dans la portion extracellulaire, notamment sur l'unité NR2A, est un mécanisme inhibiteur qui entraîne une *down-regulation* de l'activité du récepteur. Cette réaction consiste en un transfert de radical NO sur le groupement thiol ou sulfhydryle (–SH) d'un résidu cystéine. Les donneurs de NO comme les dérivés nitrés sont ainsi susceptibles de diminuer l'ouverture du canal et d'exercer entre autres des effets analgésiques [14, 15].

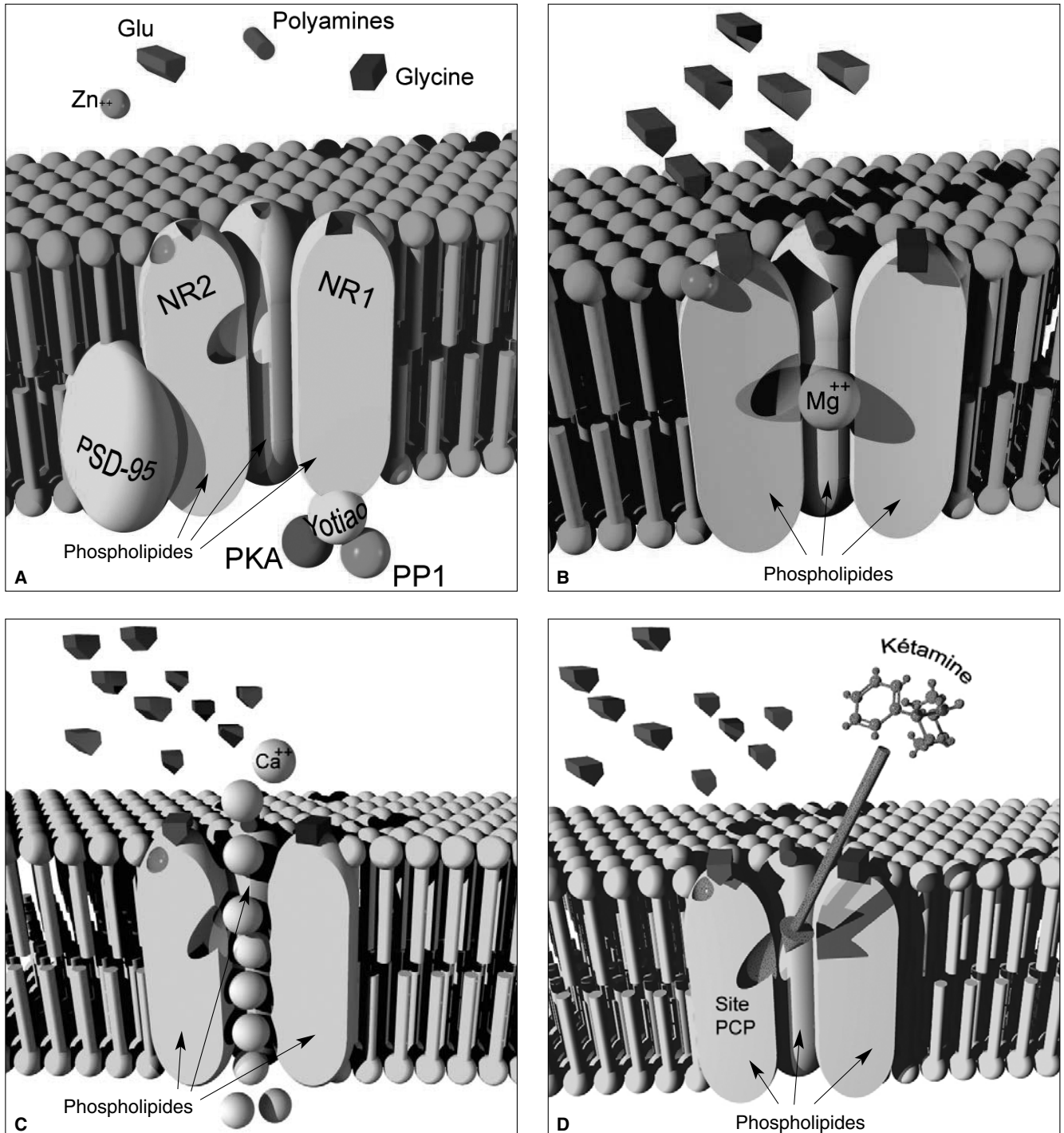








FIG. 4 – Le récepteur NMDA est associé à un canal sélectif pour les cations (A). Le canal comporte plusieurs sites de liaison : pour le glutamate (polyèdre ) activé sélectivement par le NMDA, pour la glycine (polyèdre ) qui agit comme coagoniste du glutamate, et le site de modulation par les polyamines (cylindre magenta). Il y a également un site de liaison pour l'ion zinc, Zn²⁺ (sphère ) colibéré avec le glutamate. Lorsque les agonistes n'occupent pas les sites de liaison, le canal est fermé. Dans le cas contraire (B), le canal s'ouvre, mais à l'état normal, même en cas d'afflux de glutamate, il est obstrué par un ion Mg²⁺ (sphère ) . En revanche, toute dépolarisation membranaire (phospholipides) provoque la libération de l'ion Mg²⁺ (bloc voltage-dépendant), et autorise un influx calcique (sphères ) si les coagonistes occupent leur site de liaison (C). La molécule de kétamine ou d'autres dérivés de la phencyclidine inactivent le canal en se fixant sur le site PCP, intracanalair (représenté en ) (D).

L'ion zinc Zn^{2+} , colibéré avec le glutamate dans les vésicules synaptiques, se lie à l'unité NR2 [16] et aurait un effet biphasique : inhibition puis potentialisation du récepteur par le biais d'une phosphorylation impliquant une tyrosine kinase Src [17, 18]. De même, les ions H^+ pourraient être un des mécanismes de régulation au niveau du canal dans les situations d'hypoxie [19].

Enfin, les antagonistes non compétitifs (phencyclidine ou *angel dust*, MK801, kétamine, dextrométhorphan) se lient à un site intracanalalaire appelé « site phencyclidine » (PCP), qui recouvre partiellement le site de fixation du magnésium (Fig. 4D). Ce site serait le site d'action de peptides endogènes dénommés « endopsychosines » [20].

Tous ces mécanismes régulent l'entrée intraneuronale de calcium, dont la concentration est amplifiée par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants et l'inositol triphosphate (IP3) généré par l'activation des récepteurs métabotropiques. L'augmentation de calcium intracellulaire est le point de départ de la synthèse de seconds et troisièmes messagers, prostaglandines et oxyde nitrique (NO), qui facilitent la libération présynaptique de glutamate. La protéine de liaison PSD-95 (*postsynaptic density 95*) qui ancre la sous-unité NR2 dans la membrane paraît essentielle à la séquence qui relie l'augmentation du calcium et la synthèse de NO [9].

L'augmentation intraneuronale de calcium entraîne également l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent en aval l'expression de gènes précoces, tel *c-fos* [2]. Deux phosphoprotéines modulent en sens inverse le fonctionnement du récepteur NMDA : la protéine phosphatase de type I (PP1) et la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA). Ces deux protéines régulatrices sont attachées à l'unité NR1 du récepteur NMDA par une protéine de liaison appelée Yotiao [21]. Ce type de régulation (présence simultanée d'une kinase et d'une phosphatase qui gèrent la phosphorylation d'un récepteur) est typique de nombreux canaux ioniques [22].

Certains récepteurs NMDA ont une localisation présynaptique [23]. Ces récepteurs, qui sont insensibles aux polyamines, potentialisent la libération de neurotransmetteurs par les fibres C dans la corne postérieure de la moelle (augmentation du gain de la transmission synaptique).

Relations du récepteur NMDA avec les autres récepteurs du glutamate

La transmission glutamatergique joue un rôle crucial dans les fonctions motrices, sensorielles et cognitives, corticales et limbiques. Les récepteurs AMPA sont responsables de la plus grande partie de la médiation neuroexcitatrice rapide, mais l'ensemble des récepteurs AMPA, NMDA et métabotropiques est requis dans la constitution et la maintenance à long terme des phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. La plupart des potentiels post-synaptiques sont ainsi des entités composites qui mêlent des contingents issus des récepteurs AMPA et NMDA. Le fonctionnement du récepteur NMDA, de cinétique lente, suppose l'activation préalable des

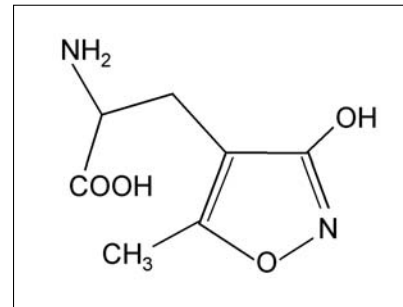


Fig. 5 – Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA).

récepteurs AMPA (qui, comme les récepteurs NK1 aux neurokinines, dépolarisent les neurones), puis une modulation par les récepteurs métabotropiques. La présence au sein d'une même synapse des différents types de récepteurs au glutamate est le fondement de la plasticité synaptique.

Récepteurs AMPA

L'activation des récepteurs AMPA génère la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC [6]. Ces récepteurs sont des multimères hétéromériques de composition variable (sous-unités GluR1 à GluR4). Ils sont très peu perméables au calcium, et l'ouverture de leur canal provoque dans la plupart d'entre eux un influx sodique. Leur cinétique d'activation et de désactivation est particulièrement rapide ; leur activation répétée provoque une dépolarisation post-synaptique (par exemple dans la corne postérieure de la moelle, Fig. 7-1) qui favorise la levée du bloc magnésien du récepteur NMDA [2]. Les 2-3-benzodiazépines sont des antagonistes non compétitifs des canaux AMPA [24].

Récepteurs au kainate

Le kainate est un analogue cyclique du glutamate (Fig. 6), spécifique de cette famille de récepteurs bloquée en général par les antagonistes AMPA à forte concentration. Ces récepteurs, qui sont constitués de sous-unités GluR5-7 et KA1 ou 2, ont une cinétique rapide, comme les récepteurs AMPA [24]. Des études animales récentes ont montré que les récepteurs kainate, impliqués dans les phénomènes nociceptifs, sont inhibés par la kétamine [6]. Des récepteurs KA

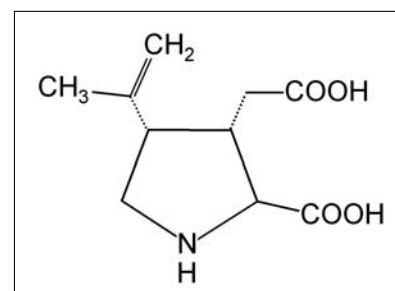
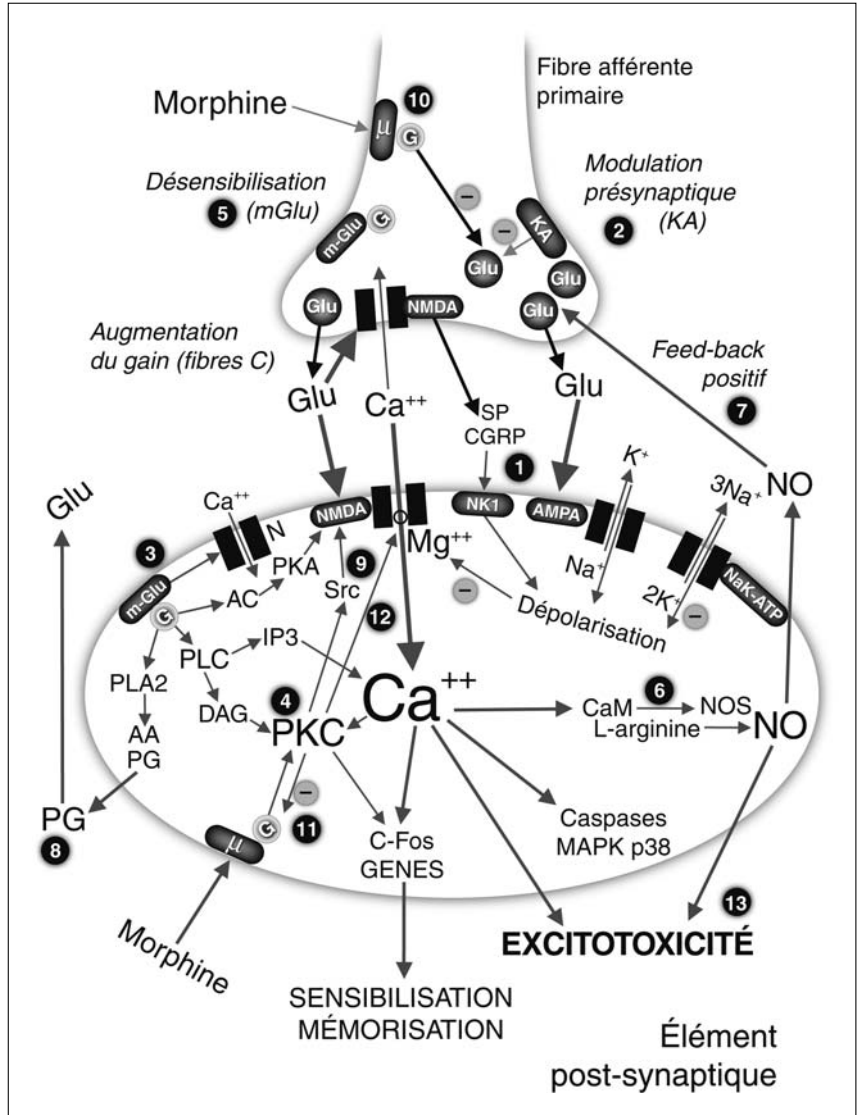


Fig. 6 – Kainate.

FIG. 7 – 1) Les FAP activent les récepteurs AMPA et les récepteurs aux neurokinines (SP et CGRP). La dépolarisation des couches superficielles de la moelle va lever le bloc magnésien du récepteur NMDA. 2) Des récepteurs KA présynaptiques atténuent la libération de glutamate. 3) En fonction du type de leur protéine G, les récepteurs métabotropiques remplissent plusieurs fonctions : (a) activation d'une phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG) ; IP3 est un second messageur qui libère du calcium à partir de stocks intracellulaires ; (b) libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et synthèse de prostaglandines (PG) ; (c) augmentation du taux d'AMPC intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A (PKA), par le biais d'une adénylate cyclase (AC) ; (d) ouverture d'un canal calcique de type N. 4) La synthèse de DAG active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC). 5) Certains récepteurs métabotropiques qui modulent le degré de dépolarisation de l'élément présynaptique peuvent subir une désensibilisation. 6) L'influx calcique active une NO-synthase neuronale (NOS) calmoduline-dépendante et la production de monoxyde d'azote (NO) à partir de la L-arginine. 7) Le NO rétrodiffuse vers l'élément présynaptique où il augmente la libération de glutamate, un des mécanismes centraux de la LTP. 8) Les PG joueraient également un rôle dans la LTP. 9) La PKC active la cascade de la tyrosine kinase de type Src et module (*up-regulation*) le fonctionnement du canal NMDA (phosphorylation d'un résidu tyrosine). 10) Les opioïdes diminuent la libération présynaptique de neurotransmetteurs, glutamate et substance P. 11) La protéine G du récepteur μ active dans le même neurone l'isoforme γ de la protéine kinase C qui provoque la désensibilisation du récepteur μ et la phosphorylation du récepteur NMDA. 12) Celle-ci a deux conséquences : elle augmente la probabilité d'ouverture du canal et permet surtout la levée du bloc magnésien malgré la polarisation de la membrane. 13) Une augmentation incontrôlée de la concentration calcique intraneuronale, secondaire à l'activation excessive des récepteurs NMDA, induit une cascade d'événements nocifs dont l'issue ultime est la mort cellulaire (excitotoxicité).



présynaptiques (Fig. 7-2) atténuent la libération de glutamate [2].

Récepteurs métabotropiques

Cette classe de récepteurs n'est pas associée à un canal ionique, mais couplée (comme les récepteurs des opioïdes) à une protéine G à 7 domaines transmembranaires. En fonction du type de protéine G ou de la cellule concernée, ces récepteurs remplissent plusieurs fonctions (Fig. 7-3) : (a) activa-

tion d'une phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol membranaire en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG) ; (b) libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et donc synthèse de prostaglandines (PG) ; (c) augmentation du taux d'AMPC intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A (PKA), par le biais d'une adénylate cyclase (AC) ; (d) ils peuvent également ouvrir un canal calcique de type N (canaux calciques spécifiques du système nerveux).

L'IP3 est un second messager responsable d'une libération de calcium à partir des stocks intracellulaires. La synthèse de DAG est une étape fondamentale qui active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC, *Fig. 7-4*). Cette PKC module en retour le fonctionnement du canal NMDA et active la cascade de la tyrosine kinase de type Src [9].

Certains récepteurs métabotropiques localisés sur l'élément présynaptique modulent également le degré de dépolarisation de sa membrane (*Fig. 7-5*). Les récepteurs métabotropiques, comme les autres récepteurs couplés à des protéines G, peuvent subir une désensibilisation sous l'action de kinases activées par d'autres récepteurs (désensibilisation hétérologue) ou par la propre protéine G du récepteur métabotropique (désensibilisation homologue) [2].

Les récepteurs métabotropiques sont ainsi impliqués avec les récepteurs NMDA dans les processus à long terme (sensibilisation centrale, plasticité synaptique, traces mnésiques). Ils prolongent l'activation des récepteurs NMDA mis en jeu par la dépolarisation induite par les récepteurs AMPA et les récepteurs aux neurokinines (SP et CGRP, *Fig. 7-1*).

Récepteurs NMDA et voie nitroxydurgique

L'influx calcique active dans l'élément post-synaptique 2 voies fondamentales qui sous-tendent mémorisation, hyperalgésie et phénomènes de tolérance aux opioïdes : celle de la PKC d'une part, celle (*Fig. 7-6*), calmoduline-dépendante, d'une NO-synthase neuronale (NOS) d'autre part et donc la production de monoxyde d'azote (NO) à partir de la L-arginine [25, 26]. Le NO, qui stimule la synthèse de guanosine-monophosphate-3'5'-cyclique (GMPc), via l'activation de la guanylate cyclase soluble, participe à la transmission centrale (« nitroxydurgique ») des messages douloureux [27, 28] et aux processus de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie [29, 30]. Kawamata et Omote ont montré, dans un modèle de microdialyse intrathécale *in vivo* chez le rat, que la séquence « activation du récepteur NMDA/NO/GMPc » est elle-même à l'origine de la libération secondaire de glutamate, soit sous l'action d'une protéine kinase (PK) dépendant du GMPc, soit encore par l'intermédiaire d'un canal directement activé par le nucléotide [31]. Le NO a la propriété de rétrodiffuser vers l'élément présynaptique, vraisemblablement un des mécanismes centraux de la LTP (*Fig. 7-7*).

Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)

L'activation isolée des récepteurs NMDA prolonge et amplifie les potentiels d'action lorsque des impulsions excitatrices ont été initiées par des neurokinines ou des acides aminés excitateurs dans les fibres afférentes primaires (FAP) [32]. L'activité normale des récepteurs NMDA est indispensable à des fonctions fondamentales comme la transmission

des influx afférents et la constitution des mémorisations à long terme dont un des supports est la LTP, phénomène d'amplification du signal qui peut s'étendre sur plusieurs semaines.

La LTP repose sur l'émission d'un signal rétrograde qui augmente la libération présynaptique de glutamate à partir des canaux NMDA (*Fig. 7-7*), sorte de *glutamate-induced glutamate release*. Ce renforcement synaptique, qui disparaît lorsque les récepteurs NMDA sont bloqués sélectivement, ne peut être induit par le glutamate isolément mais implique la double activation du canal : libération de glutamate et forte dépolarisation (*voltage and ligand-gated*). Ainsi, sous l'influence d'une lésion (traumatisme, chirurgie...), les FAP vont véhiculer une excitation suffisamment puissante pour dépolariser les couches superficielles de la moelle (*Fig. 7-1*). L'ouverture des canaux NMDA provoque dès lors l'inflation calcique du neurone, la synthèse de seconds (DAG, IP3) et troisièmes messagers (NO) qui vont permettre en retour l'amplification du signal ou renforcement synaptique [9, 25].

Les médiateurs supposés de ce signal rétrograde seraient le NO et les prostaglandines [24, 27]. D'autres mécanismes sont des étapes indispensables aux phénomènes de LTP : l'activation de la PKC et sa translocation membranaire (*Fig. 7-4*) d'une part [25], la phosphorylation d'un résidu tyrosine du récepteur NMDA d'autre part. Une tyrosine kinase Src, protéine exprimée largement dans le SNC, mais particulièrement dans les couches superficielles de la moelle et l'hippocampe, serait responsable d'une *up-regulation* des récepteurs NMDA (*Fig. 7-9*) [23]. Par ailleurs, l'activation de la protéine kinase II Ca²⁺ et calmoduline-dépendante (CaMKII) sensibilise les récepteurs AMPA au glutamate et module elle aussi le fonctionnement du récepteur NMDA [9].

La région CA1 dans l'hippocampe est le lieu électif de transformation de la mémoire à court terme en mémoire à long terme. Les canaux NMDA de cette région déclenchent les phénomènes de plasticité synaptique par l'induction de cascades moléculaires qui permettraient secondairement le stockage des éléments mnésiques vers les zones corticales (lobes temporaux en particulier), et donc les phénomènes d'apprentissage. Les cellules pyramidales de l'hippocampe ont dans le domaine de la LTP un rôle spécifique : appelées *place cells*, elles augmentent leur fréquence de décharge selon l'environnement spatial (*firing field*) et coderaient pour des cartes neuronales tridimensionnelles de l'espace. Ces cartes cognitives ne se forment plus chez l'animal en cas d'inhibition expérimentale des canaux NMDA [33].

Ainsi, certaines synapses qui se contentent habituellement de « chuchoter » se mettent à « vociférer » [34] sous l'influence de phénomènes amplificateurs qui, comme les canaux NMDA, font office de porte-voix ; nous verrons que dans certaines circonstances (excitotoxicité), ces synapses peuvent se mettre à « hurler », au risque d'un tapage préjudiciable à la communauté voisine.

Hyperalgésie et tolérance aux opioïdes

L'activation des récepteurs μ par les morphinomimétiques provoque une tolérance et une hyperalgésie postopératoires par l'intermédiaire d'un processus complexe. On sait que les opioïdes diminuent la libération présynaptique de neurotransmetteurs (Fig. 7-10), glutamate et substance P en particulier [25]. Cependant, la protéine G du récepteur μ active dans le même neurone une isoforme γ de la protéine kinase C (PKC γ) qui provoque la désensibilisation du récepteur μ (Fig. 7-11) et la phosphorylation du récepteur NMDA [35]. Celle-ci a deux conséquences : elle augmente la probabilité d'ouverture du canal et permet surtout la levée du bloc magnésien (Fig. 7-12) malgré la polarisation ou l'hyperpolarisation de la membrane [12]. Translocation membranaire de la PKC et synthèse d'oxyde nitrique directement ou via l'activation des récepteurs NMDA sont les mécanismes avancés de la tolérance aux opioïdes et de l'exacerbation de la transmission nociceptive (hyperalgésie) après exposition aux opioïdes. Ces phénomènes ont été démontrés chez l'animal [36, 37] et chez l'homme [38]. Phénomènes d'hyperalgésie et de tolérance sont intriqués et observés aux mêmes localisations anatomiques : les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle [25].

Les relations de la morphine et des dérivés du fentanyl avec les canaux NMDA semblent d'ailleurs ne pas être totalement superposables [39]. Contrairement au fentanyl, le rémifentanyl active directement les canaux NMDA par un mécanisme probablement allostérique [40]. Le dérivé 3-glycuronoconjugué de la morphine (M3G) semble, contrairement au M6G, posséder également des effets pronociceptifs par une action allostérique sur le site glycine du récepteur NMDA [35]. Par ailleurs, l'apparition d'une tolérance aiguë dépend de la posologie du morphinique [41-43], et des doses de rémifentanyl inférieures ou égales à $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ne seraient pas susceptibles d'induire une hyperalgésie (B. Guignard, communication personnelle).

Excitotoxicité

Le concept d'excitotoxicité a pris naissance dans les années 1950, lorsque Lucas et Newhouse ont découvert que des injections de glutamate provoquaient une dégénérescence des cellules rétinienne. Le terme lui-même est dû à John Olney qui a montré, dès 1969, que les lésions concernaient de nombreuses structures centrales dont certaines régions hypothalamiques et circumventriculaires [44-46].

Bien que l'excitotoxicité puisse être médiée par l'un quelconque des récepteurs ionotropiques, l'importante conductance calcique du récepteur NMDA en fait l'acteur privilégié de processus neurotoxiques aigus et chroniques. Une augmentation incontrôlée de la concentration calcique intraneuronale, secondaire à l'activation excessive des récepteurs NMDA, induit en effet une cascade d'événements

nocifs dont l'issue ultime est la mort cellulaire (Fig. 7-13).

Le NO en excès se comporte en radical libre qui peut se combiner avec le radical superoxyde pour donner le peroxy-nitrite, anion particulièrement oxydant du stress oxydatif (*oxydative burst*) [47]. L'ion Ca^{2+} active également des enzymes cytoplasmiques comme les phospholipases A2 et C (PLA2 et PLC), la PKC dont nous avons vu le rôle, ainsi que des protéases et des endonucléases ; il stimule également la MAPK p28 (*mitogen-activated protein kinase p38*) qui active des facteurs transcriptionnels. Ces phénomènes, ainsi que la surcharge calcique des mitochondries, favorisent la synthèse des prostaglandines, le stress oxydatif et la destruction de protéines cellulaires et d'acides nucléiques. L'activation des caspases connecte par ailleurs le récepteur NMDA aux phénomènes de mort physiologique des neurones (apoptose), processus essentiel de la plasticité synaptique et du développement cérébral, mais aussi des destructions cellulaires en situation d'agression.

Cet enchaînement de réactions a été proposé comme modèle pathogénique de l'ischémie cérébrale et du traumatisme crânien [48]. En cas d'ischémie cérébrale, on observe une augmentation importante du glutamate extracellulaire, associée à un effondrement de l'activité (voire à une activité en mode inversé) du transporteur à haute affinité qui normalement élimine le glutamate de la fente synaptique [49]. La faillite des mécanismes d'élimination de la fente synaptique paraît centrale dans l'induction de l'excitotoxicité en prolongeant anormalement l'action du glutamate [4]. Une cellule qui libère son contenu en glutamate ($10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ contre $0,6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour le milieu extraneuronale) représente une source importante en acides aminés excitateurs. L'arrêt des pompes ioniques ATP-dépendantes (Na/K-ATPase) provoque une augmentation des concentrations potassiques extracellulaires responsable de la dépolarisation des neurones voisins. Cette dépolarisation lève bien entendu le bloc magnésien des neurones sains et diminue l'efficacité du transporteur du glutamate dont la source énergétique est précisément le gradient sodique transmembranaire, d'autant que les transporteurs possèdent des sites d'oxydoréduction qui les rendent vulnérables au stress oxydatif. Par ailleurs, le potassium stimule la sécrétion du glutamate et inhibe sa capture gliale. Comme l'ischémie est également associée à la stimulation de l'ornithine décarboxylase qui conduit à la synthèse des polyamines, tous les ingrédients sont réunis pour l'amorçage de cercles vicieux [7].

De même, le système glutamatergique jouerait un rôle dans certaines maladies neurologiques. La SLA serait liée à un défaut d'épissage de l'ARNm qui code pour le transporteur [4]. L'excitotoxicité pourrait également être impliquée dans la pathogénie des maladies de Huntington, d'Alzheimer ou de Parkinson. Olney a proposé un processus en deux étapes : stress oxydatif et perturbations énergétiques rendent les neurones sensibles à l'excitotoxicité, même en présence de concentrations normales de glutamate. La première vague de destruction neuronale dépendrait surtout d'un influx sodique

responsable d'un œdème cellulaire [47]. Dans un second temps, la destruction des circuits glutamatergiques par l'influx calcique rendrait compte des lésions dégénératives [50]. Dans les symptômes schizophréniques, une hypofonction des récepteurs NMDA serait en cause, faisant de la kétamine l'un des modèles utilisés dans ce domaine [51, 52].

Curieusement, dans des conditions normales de fonctionnement, le cerveau est insensible à des concentrations élevées de glutamate extracellulaire. C'est le « paradoxe de l'excitotoxicité » [7] qui n'est pas sans rappeler les équilibres subtils entre viscères digestifs et acides et enzymes qu'ils renferment : comment le cerveau des mammifères a-t-il pu évoluer au sein de concentrations toxiques en glutamate ? L'explication la plus plausible (*weak excitotoxic hypothesis*) est que la cellule nerveuse est normalement protégée du glutamate extracellulaire par l'occlusion magnésienne des canaux NMDA ; en revanche, tout affaiblissement de l'aptitude du neurone à maintenir son potentiel de membrane (stimulation excessive par les FAP, ischémie, hypoglycémie...) conduit à la levée du bloc magnésien, laissant le champ libre à l'ouverture du canal par ses coagonistes (Fig. 4C).

On pourrait comparer le récepteur NMDA à une casserole qui, en fonctionnement normal, mijote à feu doux sur une plaque chauffante (Fig. 8). Lors d'un fonctionnement pathologique (influx calcique incontrôlé ou « température excessive » de la plaque chauffante), il y a des risques que le dîner soit irrémédiablement brûlé. Le site de liaison du glutamate serait l'interrupteur du système : un antagoniste compétitif du récepteur risque d'éteindre la plaque, donc le fonctionnement normal (interruption de la transmission des influx). La glycine jouerait le rôle du potentiomètre et l'existence de plusieurs systèmes modulateurs, ion magnésium ou site de nitrosylation, permet un ajustement fin du système.

En cas d'ischémie cérébrale ou d'hypoglycémie, la faillite des systèmes de transport du glutamate, l'accumulation du substrat quand la conversion de glutamine est freinée par la diminution des stocks d'ATP ou même la *feedback* positif démontré dans les phénomènes de potentialisation à long terme rendraient compte de l'emballlement du phénomène : la

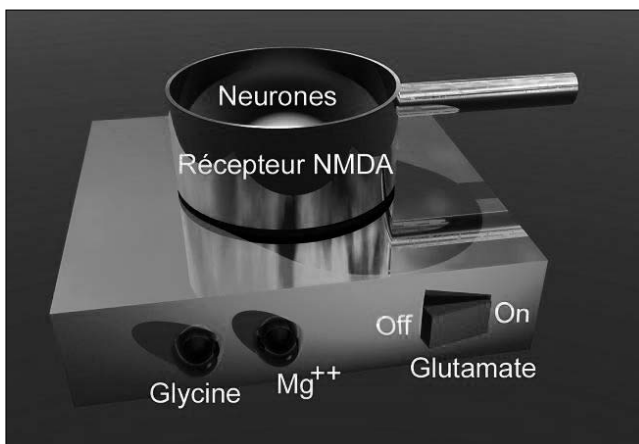


Fig. 8 – Une représentation imagée du récepteur NMDA.

plaque surchauffe et le dîner sera définitivement gâché. Comme le souligne Nieoullon, l'excitotoxicité, difficile à démontrer, reste aujourd'hui une hypothèse de travail ; les succès de la modulation de la transmission glutamatergique, en particulier les antagonistes NMDA, en font cependant un topique prometteur.

Canaux NMDA, NDE et OBE

Les *near-death experiences* (NDE) sont retrouvées dans près de 20 % des cas d'arrêts circulatoires et dans des circonstances dramatiques variées comme la noyade, l'état de choc hémorragique, l'asphyxie [53]. Elles sont typiques et caractérisées par des phases successives : sensation de paix intense (transcendance), de décorporation (*out of body experience* ou OBE), traversée d'un tunnel (parfois décrite sous le terme « *near birth experience* ») puis émergence dans la lumière. Ces impressions d'allure paranormale peuvent être reproduites intégralement ou partiellement par l'injection de kétamine, l'expérience complète étant connue sous le nom de « K-hole » [54]. Elles surviennent de façon non désirée lors de l'utilisation anesthésique du produit ou dans un but « récréatif », voire d'initiation mystique [55]. En situation d'ischémie cérébrale ou d'hypoglycémie, le canal NMDA serait sollicité par la dépolarisation neuronale, et hypothétiquement modulé par des endopsychosines, les ions zinc ou les protons [56, 57]. La mise en jeu de ces mécanismes encore très partiellement élucidés fournirait une base scientifique aux NDE et autres expériences vraisemblablement favorisées chez les mystiques par le jeûne prolongé ou lors de jeux dangereux visant à ressentir les effets d'une hypoxie cérébrale (le fameux « jeu du foulard »).

Modulations pharmacologiques

L'antagoniste de référence est un inhibiteur non compétitif du récepteur-canal NMDA, la dizocilpine (MK801), produit neurotoxique inutilisable en clinique. Comme le système GABAergique, les récepteurs des acides aminés excitateurs sont une cible potentielle des agents anesthésiques. Les produits comme le riluzole, un antiépileptique, qui inhibent la libération présynaptique de glutamate exercent une activité hypnotique et neuroprotectrice [58]. Le développement d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques non NMDA suscite un intérêt certain [6], et les anesthésiques volatils halogénés [59-62], le protoxyde d'azote ou le xénon [63, 64] ont une action inhibitrice sur les récepteurs NMDA, réversible à l'arrêt de leur administration, donc de durée courte.

Kétamine

C'est au niveau des récepteurs NMDA qu'agit essentiellement la kétamine [65] qui inhibe le récepteur pour des concentrations comprises entre 2 et 50 μM [66]. La kétamine se fixe, comme le MK801, au site PCP du récepteur (Fig. 4D). L'affinité de la S(+)-kétamine pour ce site est 3 à 4 fois supérieure à celle de la R(-)-kétamine. La puissance analgésique

et anesthésique deux fois supérieure du dextrogyre par rapport au racémique conforte l'hypothèse du rôle principal du canal NMDA dans le mécanisme d'action de la kétamine [67, 68]. Cette arylcycloalkylamine assure un type d'état anesthésique différent de celui observé avec les produits dont l'action prédomine sur les récepteurs GABA_A (barbituriques, propofol, benzodiazépines...), et qualifié d'anesthésie « dissociative », état cataleptique dans lequel les yeux demeurent ouverts, avec conservation des réflexes cornéen et photomoteur et nystagmus caractéristique [69]. La molécule déprime les voies thalamo-néocorticales et déconnecte les afférences affectives et émotionnelles qui composent la perception douloureuse, mais active le système limbique. On parle de dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre les systèmes thalamo-néocortical et limbique, avec notamment une augmentation du métabolisme dans l'hippocampe [23].

La fixation intracanalalaire de la kétamine diminue le temps d'ouverture du canal tandis que sa fixation au niveau d'un deuxième site dans le domaine hydrophobe du récepteur NMDA diminuerait sa fréquence d'ouverture [70]. L'installation du bloc est d'autant plus marquée que le canal NMDA a été au préalable ouvert par la fixation du glutamate [71], ce qui soulève la possibilité que la molécule de kétamine soit séquestrée dans le canal jusqu'à ce qu'il se rouvre éventuellement à la suite d'une nouvelle activation par le glutamate [70, 72]. Ce concept de *use dependence* ou *open channel blockade* est une propriété fondamentale de la kétamine et des molécules apparentées (PCP, NK801...). Il est probable que les antagonistes NMDA n'ont pas d'effet préemptif [73], ce qui se conçoit puisqu'ils n'ont pas accès au canal lorsqu'il est encore fermé. En revanche, ils auraient un effet préventif sur l'installation d'une hyperalgésie et d'une tolérance aux opioïdes et sont d'autant plus efficaces que le canal est rendu perméable, c'est-à-dire dans des modèles de douleur pathologique (neuropathique) ou chronique, ou des modèles de lésions neurodégénératives avancées [71]. Pour cette raison, les effets analgésiques les plus marquants de la kétamine sont sans doute rencontrés dans le traitement des douleurs chroniques [74]. Sous l'action d'une activation neuronale répétée (dépolarisation induite par les récepteurs AMPA et les neurokinines, *Fig. 7-1*), le canal du récepteur NMDA s'ouvre et on observe une amplification de la réponse pour une même stimulation, appelée *wind up* (sommation temporelle), forme élémentaire de sensibilisation du SNC clairement atténuée par la kétamine [71, 75]. Le récepteur NMDA intervient également dans les réponses à plus long terme (LTP) qui sous-tendent la sensibilisation centrale [76]. Sur une série de 100 malades opérés d'un adénocarcinome rectal, De Kock *et al.* ont démontré en 2001 que l'administration intraveineuse périopératoire de kétamine (0,5 mg.kg⁻¹ puis 0,25 mg.kg⁻¹.h⁻¹) réduisait non seulement l'hyperalgésie postopératoire mais surtout l'incidence des douleurs résiduelles (0 % vs 20 % dans le groupe contrôle) jusqu'au sixième mois après l'intervention [72]. Ainsi, l'enjeu principal du blocage périopératoire des récepteurs NMDA pourrait devenir la prévention des douleurs postopératoires chroniques.

Dans le cadre de l'analgésie postopératoire ou de la douleur chronique, la kétamine s'avère capable de prévenir hyperalgésie et tolérance aux opioïdes [77, 78] en bloquant les canaux NMDA à des posologies dites « antihyperalgésiques », trop faibles pour exercer un effet analgésique *per se* [79, 80]. Kétamine et morphine ont ainsi des effets synergiques dans certains modèles [81] et chez l'homme [82].

Des revues générales récentes font le point sur ces considérations et discutent des modalités pratiques d'utilisation de la kétamine dans la période périopératoire [83] ou dans le cadre de la douleur chronique [84].

Dextrométhorphan

L'isomère dextrogyre du lévorphanol, un analogue de la codéine, est utilisé comme antitussif depuis plus de 40 ans. Comme pour la kétamine, sa biodisponibilité est de l'ordre de 10 % avec un effet de premier passage hépatique. C'est le dextrophan, son métabolite principal, qui représente le principe actif. Disponible sous forme de sirop, le dextrométhorphan s'est montré intéressant dans le cadre d'une analgésie multimodale périopératoire, à des doses de 30 mg administrées deux à trois fois par jour. En revanche, contrairement à ce qu'on observe avec la kétamine (dont la forme injectable peut sans problème être prescrite *per os*), les résultats sont décevants pour le traitement des douleurs chroniques [85]. Les posologies supérieures à 90 mg sont en général très mal supportées [86].

Magnésium

L'ion magnésium est par définition un antagoniste du canal NMDA. Il a prouvé son efficacité dans le cadre de la prévention des crises d'éclampsie [87]. Son administration périopératoire diminue les besoins en hypnotiques [88, 89], mais son utilisation comme analgésique reste décevante dans la mesure où l'ion passe mal la barrière hématoencéphalique. On observe une relation inverse entre douleur postopératoire et taux de magnésium dans le LCR, mais les posologies habituelles n'ont guère d'aptitude à augmenter ce dernier [90].

Mémantine et neuroprotection

Dans de nombreux modèles expérimentaux, les antagonistes NMDA semblent capables de limiter les lésions cérébrales induites par l'hypoxie, un arrêt circulatoire ou un traumatisme crânien [48]. Il existerait une fenêtre d'opportunité pour cette action neuroprotectrice vis-à-vis de la zone de pénombre ischémique dans les heures qui suivent un infarctus cérébral car l'efficacité des antagonistes NMDA est dans ce domaine étroitement dépendante de la précocité de leur administration [91, 92]. La mémantine est un dérivé de l'amanatadine qui possède des propriétés neuroprotectrices et a été autorisée par la FDA et l'Union européenne pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. C'est un antagoniste faible du canal NMDA, identifié comme tel à la fin des années 1980, qui est d'autant plus efficace que les symptômes sont marqués, ce qui conforte clairement le concept de *use dependence*. Ces dernières années, des études prometteuses ont été réalisées

avec les nitro-mémantines, des dérivés capables à la fois de moduler le récepteur sur le site intracanalair et de nitrosyler l'extrémité N-terminale du récepteur. Les nitro-mémantines ont, sur des modèles animaux *in vitro* et *in vivo*, des propriétés neuroprotectrices supérieures à celles de la mémantine et diminuent les amputations du champ visuel en cas de glaucome, sans les effets adverses des dérivés nitrés sur la pression artérielle [7].

Conclusion

L'étude du système glutamatergique est un domaine fascinant en plein développement. La modulation des canaux NMDA, depuis leur découverte en 1987, représente une opportunité dans les domaines de l'anesthésie, de l'analgésie et de la protection cérébrale.

Les processus mnésiques, les stimulations pathologiques de la période périopératoire, les stimuli répétés de la douleur

chronique, tolérance et hyperalgésie après administration de morphinomimétiques et probablement nombre d'agressions cérébrales aiguës et chroniques reconnaissent des mécanismes communs qui passent par l'activation des récepteurs NMDA, l'entrée de calcium dans la cellule nerveuse, l'activation de la PKC et la stimulation de la NOS neuronale.

Extrêmement prometteurs sur certains modèles animaux, les antagonistes NMDA donnent des résultats mitigés ou décevants dans le cadre de la neuroprotection lorsque leur administration est trop tardive. D'autres façons d'aborder le problème (transporteurs du glutamate, canaux ioniques sensibles au pH, inhibiteurs peptidiques des voies de signalisation intracellulaire) cherchent à contrôler en amont ou en aval des récepteurs NMDA, ce que l'on désigne sous le terme d'excitotoxicité [93, 94]. En tout état de cause, la kétamine reste depuis plus de 40 ans l'antagoniste du récepteur NMDA le plus puissant à la disposition des médecins anesthésistes-réanimateurs. ■

RÉFÉRENCES

- 1 Tovar KR, Westbrook GL. Mobile NMDA receptors at hippocampal synapses. *Neuron* 2002; **34**: 255-264.
- 2 Muller A, Trinh E, See V, Loeffler JP. Récepteurs NMDA et douleurs. *Cah Anesthesiol* 1999; **47**: 161-177.
- 3 Greenamyre JT, Porter HP. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* 1994; **44**: S7-S13.
- 4 Nieoullon A, Kerkerian L, Dusticier N. Presynaptic controls in the neostriatum: reciprocal interactions between the nigrostriatal dopaminergic neurons and the corticostriatal glutamatergic pathway. *Exp Brain Res* 1983; **7**: 54-65.
- 5 Opie HL. Channels, pumps and exchangers. P 67-10. In: Opie, ed. HL The heart, physiology and metabolism. 2d Edition. New York: Raven Press, 1991.
- 6 Brennan TJ. AMPA/Kainate receptor antagonists as novel analgesic agents. *Anesthesiology* 1998; **89**: 1049-1051.
- 7 Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: Molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; **1**: 101-110.
- 8 Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 2000; **91**: 225-229.
- 9 Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1108-1116.
- 10 Yamakura T, Askalany AR, Petrenko AB, Kohno T, Baba H, Sakimura K. The NR3B subunit does not alter the anesthetic sensitivities of recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1687-1692.
- 11 Song KJ, Zhao ZQ. Cooperative interaction among the various regulatory sites within the NMDA receptor-channel complex in modulating the evoked responses to noxious thermal stimuli of dorsal horn neurons in the cat. *Exp Brain Res* 1998; **120**: 257-262.
- 12 Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992; **356**: 521-523.
- 13 Kergozien S, Bansard JY, Delcros JG, Havouis R, Moulinoux JPh. Polyamine deprivation provokes an antalgic effect. *Life Sciences* 1996; **58**: 2209-2215.
- 14 Lipton SA, Choi YB, Takahashi T, Zhang D, Li W, Godzik A *et al*. Cysteine regulation of protein function-as exemplified by NMDA-receptor modulation. *Trends Neurosci* 2002; **25**: 474-490.
- 15 Lauretti Gr, Lima C, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; **90**: 1528-1533.
- 16 Rachline J, Perin-Dureau F, Le Goff A, Neyton J, Paoletti P. The micromolar zinc-binding domain on the NMDA receptor subunit NR2B. *J Neurosci* 2005; **25**: 308-317.
- 17 Manzerra P, Behrens MM, Canzoniero LM, Wang XQ, Heidinger V, Ichinose T *et al*. Zinc induces a Src family kinase-mediated up-regulation of NMDA receptor activity and excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 11055-11061.
- 18 Kim TY, Hwang JJ, Yun SH, Jung MW, Koh JY. Augmentation by zinc of NMDA receptor-mediated synaptic responses in CA1 of rat hippocampal slices: mediation by Src family tyrosine kinases. *Synapse* 2002; **46**: 49-56.
- 19 Traynelis SF, Cull-Candy SG. Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons. *Nature* 1990; **345**: 347-350.
- 20 Jansen KLR. Near-death experience and the NMDA receptor. *Br Med J* 1989; **298**: 1708-1709.
- 21 Feliciello A, Cardone L, Garbi C, Ginsberg MD, Varrone S, Rubin CS *et al*. Yotiao protein, a ligand for the NMDA receptor, binds and targets cAMP-dependent protein kinase II. *FEBS Lett* 1999; **464**: 174-178.

RÉFÉRENCES

- 22 Westphal RS, Tavalin SJ, Lin JW, Alto NM, Fraser ID, Langeberg LK *et al.* Regulation of NMDA receptors by an associated phosphatase-kinase signaling complex. *Science* 1999; **285**: 93-96.
- 23 Hudspith M, Munglani R. A role for presynaptic NMDA receptors in central sensitization in the spinal cord dorsal horn? *Br J Anaesth* 1998; **81**: 294-295.
- 24 Hudspith MJ. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 731-747.
- 25 Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; **62**: 259-274.
- 26 Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of receptor suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; **336**: 385-388.
- 27 Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; **329**: 2002-2012.
- 28 Nakamura K, Mori K. Nitric oxide and anesthesia. *Anesth Analg* 1993; **77**: 877-879.
- 29 Omote K, Kawamata T, Kawamata M, Nakayama Y, Hazama K, Namiki A. Activation of peripheral NMDA-nitric oxide cascade in formalin test. *Anesthesiology* 2000; **93**: 173-178.
- 30 Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine and NO systems for pain modulation. *Ann Med* 1995; **27**: 229-234.
- 31 Kawamata T, Omote K. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate/glutamate release cascade in nociceptive signaling. *Anesthesiology* 1999; **91**: 1415-1424.
- 32 Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; **75**: 193-200.
- 33 Kentros C, Hargreaves E, Hawkins RD, Kandel ER, Shapiro M, Muller RV. Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* 1998; **280**: 2121-2126.
- 34 Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; **6**: 57-69.
- 35 Muller A, Koch B, René F, Boutillier AL, See V, Loeffler JP. Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; **18**: 866-895.
- 36 Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002; **96**: 381-391.
- 37 Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; **85**: 1357-1366.
- 38 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P *et al.* Acute opioid tolerance; intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; **93**: 409-417.
- 39 Bilsky EJ, Inturrisi CE, Sadee W, Hruby VJ, Porreca F. Competitive and non-competitive NMDA antagonists block the development of antinociceptive tolerance to morphine, but not to selective mu or delta opioid agonists in mice. *Pain* 1996; **68**: 229-237.
- 40 Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauerte S *et al.* Remifentanil directly activates human N-methyl-d-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004; **100**: 1531-1537.
- 41 Cortínez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 866-869.
- 42 Schraag S, Checketts MR, Kenny GNC. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg* 1999; **89**: 753-757.
- 43 Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI *et al.* Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; **103**: 147-155.
- 44 Olney JW. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; **164**: 719-721.
- 45 Olney JW. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2003; **3**: 101-109.
- 46 Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; **330**: 613-622.
- 47 Re DB, Nafia I, Nieoullon A, Le Goff LK, Had-Aissouni L. Cerebral oxidative stress: are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? Consequences for neuronal viability. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005; **24**: 502-509.
- 48 Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989; **244**: 798-800.
- 49 Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anaesth* 2000; **47**: 800-806.
- 50 Olney JW, Wozniak DF, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and Alzheimer's disease. *Restor Neurol Neurosci* 1998; **13**: 75-83.
- 51 Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T *et al.* Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999; **20**: 106-118.
- 52 Gao XM, Salai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects on schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 1141-1149.

RÉFÉRENCES

- 53 Van Lommel P, Van Wees R, Meyers V, Elfferich I. Near-death experience in survivors of cardiac arrest: a prospective study in the Netherlands. *Lancet* 2001; **358**: 2039-2045.
- 54 Fitzpatrick M, Special K. *Lancet* 2003; **361**: 620.
- 55 Clervoy P, Ferraty C. Kétamine : aperçus psychiatriques. In: Mion G, ed. Kétamine. Paris: Arnette, 2003: 97-107.
- 56 Jansen KLR. Transcendental explanations and the near-death experience. *Lancet* 1991; **337**: 207-243.
- 57 Jansen KLR. Non-medical use of ketamine. *Br Med J* 1993; **298**: 4708-4709.
- 58 Mantz J, Chéramy A, Thierry AM, Glowinski J, Desmonts JM. Anesthetic properties of riluzole (54274 RP), a new inhibitor of glutamate neurotransmission. *Anesthesiology* 1992; **76**: 844-848.
- 59 Cheng G, Kendig JJ. Enflurane directly depresses glutamate AMPA and NMDA currents in mouse spinal cord motor neurons independent of action on GABAA or glycine receptors. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1075-1084.
- 60 Nishikawa K, MacIver MB. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses. *Anesthesiology* 2000; **92**: 228-236.
- 61 Kudo M, Aono M, Lee Y, Massey G, Pearlstein RD, Warner DS. Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cultures. *Anesthesiology* 2001; **95**: 756-765.
- 62 Campagna JA, Mill KW. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2110-2124.
- 63 Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1485-1491.
- 64 Mayumi HH, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, Maze M *et al*. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 2003; **99**: 876-881.
- 65 Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curr Opin Anaesthesiology* 2000; **13**: 299-302.
- 66 Flood P, Kransowski MD. Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1418-1425.
- 67 Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; **87**: 1186-1193.
- 68 Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 2000; **91**: 225-229.
- 69 Mion G, Granry JC, Villevieille T. Nuove applicazioni della ketamina nell'anestesia moderna. In: Romano E, ed. Anestesia generale e clinica, tomo I, 2d edition. Milan: Torino, 2004: 515-531 (Capitolo 33).
- 70 Schmidt RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; **82**: 111-125.
- 71 Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; **81**: 63-68.
- 72 De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; **92**: 373-380.
- 73 Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; **96**: 725-741.
- 74 Koulmann P, De Saint-Maurice G, Gnaho A, Mion G, Saïssy JM. Douleur incoercible en soins intensifs : apport de la kétamine. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; **23**: 162-163.
- 75 Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhasira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000; **90**: 408-414.
- 76 Salter MW. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, and synaptic plasticity. *Biopharmacol* 1998; **56**: 789-798.
- 77 Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 1995; **82**: 205-213.
- 78 Célérier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P *et al*. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effects of ketamine. *Anesthesiology* 2000; **92**: 465-472.
- 79 Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1263-1269.
- 80 Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000; **91**: 1483-1488.
- 81 Alvarez P, Saavedra G, Hernández A, Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003; **99**: 969-975.
- 82 Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004; **98**: 1574-1580.
- 83 Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; **102**: 211-220.
- 84 Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: An evidence-based review. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1730-1739.

RÉFÉRENCES

- 85 Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1053-1061.
- 86 Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. The role of dextromethorphan in pain control. *Can J Anesth* 2000; **47**: 585-596.
- 87 Bonicalzi V, Canavero S. Prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2154-2155.
- 88 Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 2002; **97**: 1137-1141.
- 89 Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 594-598.
- 90 Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001; **95**: 640-646.
- 91 Giroux Ch, Carter Ch, Scatton B. Les antagonistes NMDA : une nouvelle perspective thérapeutique pour l'infarctus cérébral humain ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 1990; **2**: 257-261.
- 92 Mion G, Tourtier JP, Petitjeans F, Dorandeu F, Lallement G, Rüttimann M. Neuroprotective and antiepileptic activities of ketamine in nerve agent poisoning. *Anesthesiology* 2003; **98**: 1517.
- 93 Borsello T, Clarke PG, Hirt L, Vercelli A, Repici M, Schorderet DF *et al.* A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against excitotoxicity and cerebral ischemia. *Nat Med* 2003; **9**: 1180-1186.
- 94 Benveniste M, Dingledine R. Limiting stroke-induced damage by targeting an acid channel. *N Engl J Med* 2005; **352**: 85.