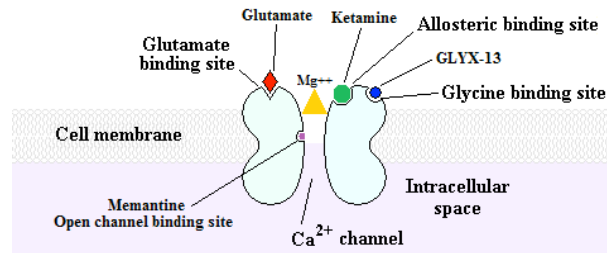


Dossier SFETD du mois

Antagonistes du récepteur *N*-méthyl-D-Aspartate (NMDA) et douleur

NMDAR



Véronique Morel¹, Gisèle Pickering^{1,2,3}

Affiliations :

¹ CHU Clermont-Ferrand, Inserm CIC 1405, Centre de Pharmacologie Clinique, F-63003 Clermont-Ferrand, France.

² Clermont Université, Université d'Auvergne, Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, Laboratoire de Pharmacologie, Facultés de Médecine/Pharmacie, F-63000 Clermont-Ferrand, France

³ Inserm, U1107 Neuro-Dol, F-63001 Clermont-Ferrand, France.

Dr Véronique Morel, Centre de Pharmacologie Clinique, Bâtiment 3C, CIC Inserm 1405, CHU Clermont-Ferrand, BP 69, F-63003 Clermont-Ferrand Cedex 1.

Tel: (+33) 4 73 17 84 11

Fax: (+33) 4 73 17 84 12

E-mail : v_morel@chu-clermontferrand.fr

Pr Gisèle Pickering, Centre de Pharmacologie Clinique, Bâtiment 3C, CIC Inserm 1405, CHU Clermont-Ferrand, BP 69, F-63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France.

Tel: (+33) 4 73 17 84 16

Fax: (+33) 4 73 17 84 12

E-mail : gisele.pickering@udamail.fr

I) Introduction

Le récepteur NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate) joue un rôle pivot dans la transmission du message douloureux et dans le maintien de la sensibilisation centrale, représentant ainsi une cible primordiale dans le traitement des douleurs neuropathiques. De nombreuses études précliniques ont permis de montrer que le blocage de ce récepteur par l'utilisation d'antagonistes du récepteur NMDA (NMDAR) comme la kétamine, la mémantine ou le dextrométhorphan permettrait d'obtenir une amélioration des phénomènes douloureux. En clinique, les données sont davantage controversées et l'inconvénient majeur de certains de ces antagonistes, comme la kétamine, est qu'ils peuvent générer de nombreux effets indésirables de type psychodysléptique [1], limitant ainsi leur utilisation. Collins et al., 2010 [2] ont rapporté dans une revue portant sur 28 essais cliniques randomisés l'hétérogénéité des modalités d'utilisation des antagonistes du récepteur NMDA et la diversité des pathologies génératrices de douleur neuropathiques (post-zostérienne, post-amputation, diabétique, membre fantôme, etc.) présentes dans les études, rendant difficiles de faire émerger des recommandations. Considérant la divergence de résultats obtenus avec l'utilisation des antagonistes NMDAR ils soulignent la nécessité de développer d'autres essais cliniques avec de bonnes méthodologies. Ce dossier fait une mise au point des travaux effectués sur les trois antagonistes du NMDAR accessibles en France, la kétamine, la mémantine et le dextrométhorphan.

II) La kétamine

La **kétamine**, anesthésique général d'action rapide, est utilisée depuis une quinzaine d'années hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la prise en charge de la douleur pour ses propriétés antihyperalgiques [3-6]. Cette utilisation concerne les structures douleur hospitalières françaises comme d'ailleurs les centres d'algologie européens et américains. De nombreuses études et revues rapportent une **efficacité** dans la douleur chronique résistant aux traitements habituels : douleurs neuropathiques d'étiologies variées (douleur post-zostérienne, post-amputation, post-diabétique, membre fantôme...), algodystrophie et fibromyalgie. Cependant, une variabilité de cette efficacité est également rapportée, imputable à de nombreux facteurs. Un effet bénéfique de la kétamine a été également suggéré dans la **dépression** [7-9], comorbidité extrêmement fréquente dans la douleur chronique. Une même hétérogénéité des résultats publiés concerne la **sécurité d'emploi** de la kétamine lors de la prise en charge de la douleur rebelle, avec un large éventail d'effets indésirables rapportés. Ainsi, la balance des bénéfices et des risques de la kétamine prescrite pour la douleur chronique dans la vie réelle est mal définie.

Au niveau méthodologique, le **niveau de preuve** de la littérature portant sur la kétamine dans ce type d'indications est **faible**, avec des études rétrospectives, des cas cliniques ou des essais randomisés de faible puissance et ponctuels. Il manque également des données sur les **effets à long terme** car les patients sous kétamine (contrairement à l'effet ponctuel de la kétamine dans l'anesthésie) vont pour la plupart d'entre eux avoir des cures répétées de kétamine pendant des mois et souvent des années. En l'absence d'essais cliniques

de bon niveau de preuve, les praticiens ne disposent d'aucun consensus ou recommandation sur lesquels appuyer leur pratique.

Afin de mieux connaître l'utilisation de la kétamine dans la douleur, nous avons mené en 2012 une **enquête téléphonique** auprès des responsables de structures douleur en France. Cette enquête nous a permis d'identifier au moins une quinzaine de protocoles différents d'administration de la kétamine : hospitalisation de jour, de semaine ou/et ambulatoire, variabilité des posologies, des voies (intraveineuse (iv), sous-cutanée, orale, intraveineuse puis orale...), des fréquences d'administration et des vitesses de perfusion de la kétamine (tableau 1 pour l'administration en iv).

posologie de kétamine iv	durée de la "cure"	détails	HJ / HS : hospitalisation de jour/ de semaine
0,15 mg/kg/3heures	1 jour	1 fois	HJ
0,5 mg/kg/4heures	3 mois	1 fois par mois pendant 3 mois	HJ
0,7 mg/kg/3heures	1 jour	1 fois	HJ
0,5mg/kg/8heures	5 semaines	1 fois par semaine pendant 5 semaines	HJ
1mg/kg 1jour semaine 1, 2mg/kg 1jour semaine 2	2 semaines	1fois par semaine pendant 2 semaines	HJ
1mg/kg sur 24h	24 h	1 fois	HS
1mg/kg/jour J1, répété J2 et J3	3 jours	1 fois	HS
0,5 à 1mg/kg/j, J1àJ5	5 jours	1 fois	HS
10mg J1, 20mg J2, 30mg J3	3 jours	1 fois	HS
25mg J1, 50mg J2, 75 mg J3	3 jours	1 fois	HS
30mg/j J1, 60mg J2,90 mg J3	3 jours	1 fois	HS
50mg en J1,J3, J5	5 jours	1 fois	HS
10mg+20mg+30mg J1, répété J2 et J3	3 jours	1 fois	HS

Tableau 1 : Récapitulatif des différents protocoles d'administration de la kétamine en France.

- **Efficacité de la kétamine dans la douleur**

Dans le suivi de patients souffrant de douleur chronique résistante aux traitements habituels, la kétamine [3-6] s'est montrée efficace, à doses sub-anesthésiques, pour réduire des **douleurs neuropathiques** d'étiologies variées, les douleurs des membres fantômes, la douleur neuropathique post-zostérienne, douleur liée à l'algoneurodystrophie en phase chaude de type 1 (CRPS-1). La durée et la répétition des doses de kétamine jouent aussi un rôle dans son effet antalgique. La kétamine est fréquemment administrée par voie intraveineuse, mais d'autres voies administration sont également utilisées. Une étude rétrospective sur 5 ans, parmi 55 patients, présentant une douleur chronique persistante, en impasse thérapeutique, a montré que l'administration de la kétamine par voie orale a été efficace ou partiellement efficace chez 35 patients avec peu d'effets indésirables [5]. Administrée en intramusculaire, avant une chirurgie, elle réduirait la douleur post-opératoire et la consommation de morphine. Cependant, la kétamine utilisée en sous-cutané n'a pas montré de bénéfice clinique chez des patients cancéreux avec des douleurs réfractaires. L'efficacité de la kétamine en application locale pourrait être augmentée lorsqu'elle est associée à d'autres agents analgésiques.

Les essais publiés de la kétamine **dans la fibromyalgie** sont très peu nombreux et donnent des résultats contradictoires. Un essai en double aveugle [10] rapporte l'absence d'effet antalgique à long terme de la kétamine dans la fibromyalgie.

Dans l'**algoneurodystrophie**, les essais randomisés montrent également des résultats variables. Trois essais identifiés (10 à 60 patients) ont été effectués dans le CRPS-1, et ont montré, avec des protocoles différents (4 à 10 jours de perfusion de kétamine de 5mg à 30mg/h) une efficacité antalgique qui peut se maintenir jusqu'à 50 jours. Une revue récente conclut à une faible évidence de l'efficacité de la kétamine dans le CRPS [11].

- **Effets indésirables de la kétamine**

Aux posologies habituellement utilisées dans la douleur chronique, bien que les effets indésirables ne soient pas toujours très détaillés dans les publications, il apparaît que la kétamine soit globalement assez bien supportée avec des effets psychomimétiques minimes ou acceptables. Si des troubles psychodysléptiques sont rapportés, ils diminuent rapidement après l'arrêt de la kétamine. De plus, à court terme, l'administration de kétamine a été à l'origine d'altération de la mémoire de travail et sémantique et de difficultés dans l'encodage des informations touchant la mémoire épisodique, phénomènes toutefois réversibles. D'autres études sont indispensables pour déterminer l'impact exact de la kétamine sur les fonctions mnésiques à long terme, lors du traitement de la douleur chronique rebelle.

Des troubles **hépatiques** ont été rapportés avec la kétamine avec une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Par ailleurs, la kétamine pourrait être aussi à l'origine de troubles **cardiovasculaires**, avec diminution de la contractibilité myocardique (effet direct inotrope négatif) et augmentation du débit cardiaque.

La sécurité d'emploi de la kétamine dans la prise en charge de la douleur chronique est aujourd'hui tout à fait putative, avec d'un côté une **banalisation**, de l'autre le spectre de la **dépendance** et de la dangerosité de cette molécule. Toutefois, le potentiel addictif de cette administration dans la douleur n'a jamais été démontré.

- **Effet de la kétamine dans la dépression**

Des études ont montré qu'une prise par voie orale de kétamine améliorait les symptômes dépressifs, mais aussi anxieux. Une étude pilote récente sur la kétamine par voie intranasale a montré une amélioration significative des symptômes dépressifs après une prise de kétamine. Le traitement a été bien toléré avec des effets psychomimétiques et dissociatifs modérés et aucun autre effet indésirable grave n'a été rapporté [7-9].

III) La Mémantine

Dans un contexte de **douleur chronique**, de type neuropathique, la mémantine, qui a l'AMM dans la maladie d'Alzheimer, a fait l'objet de nombreux travaux précliniques et cliniques [12-18] dont les résultats sont souvent controversés quant à l'efficacité de cette molécule.

Dans notre programme translationnel d'étude des antagonistes des NMDAR, nous avons montré au niveau préclinique (Neurodol Inserm 1107, Laboratoire de Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, Faculté de Médecine, Clermont-Fd) et clinique (CIC

Inserm1405, CHU Clermont-Ferrand) l'action préventive de la mémantine dans le développement des douleurs neuropathiques suite à une chirurgie [7-8, 30]. Au niveau préclinique, avec la mémantine donnée 4 jours avant la chirurgie, les animaux n'ont pas développé de douleur neuropathique, pas de troubles cognitifs et ces résultats sont concomitants des événements moléculaires associés au récepteur NMDA. En effet, après analyse densitométrique des western-blots, et en comparaison avec les animaux contrôles, une diminution significative de pTyr¹⁴⁷²NR2B est observée au niveau spinal et supraspinal (hippocampe et insula). Cette constatation suggère pour la première fois que la phosphorylation du résidu tyrosine en position 1472 de la sous-unité NR2B constituerait une cible spécifique de l'action antagoniste de la mémantine sur le récepteur NMDA lorsque celle-ci est administrée de manière préventive [19, 20]. En clinique, une administration préventive de mémantine en amont du geste chirurgical sur deux semaines (n=40 patientes), puis maintenue sur deux semaines après la mastectomie induit une diminution d'intensité douloureuse à 3 mois post-mastectomie, comparé au groupe placebo. Les résultats ont permis de montrer dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo, à 3 mois post-mastectomie, 1- une diminution significative de l'intensité douloureuse (p=0,017), 2- une moindre consommation d'antalgiques contre les douleurs neuropathiques (p=0,04), 3- un moindre impact affectif négatif (p=0,032) et 4- une amélioration de certaines caractéristiques des douleurs post-chimiothérapie (p=0,001) [21]. Une étude à plus grande échelle va permettre d'élargir nos résultats à d'autres douleurs post-opératoires et aussi chimio-induites et d'enrichir nos recherches notamment dans l'évaluation cognitivo-émotionnelle et la qualité de vie des patients.

Dans **la fibromyalgie**, un essai en double aveugle montre une efficacité de la mémantine sur la douleur et la qualité de vie [22].

III) Le dextrométhorphan

Le dextrométhorphan, antagoniste NMDAR qui a l'AMM dans la toux, a fait l'objet de nombreux travaux dans la prise en charge de la douleur, en préclinique [23-25] et en clinique [16, 26-36], mais les résultats là aussi sont controversés.

Dans notre programme translationnel d'étude des antagonistes des NMDAR, nous avons montré au niveau préclinique [37], des effets bénéfiques du dextrométhorphan sur la douleur neuropathique, les fonctions cognitives et le comportement des animaux, avec une diminution de l'expression spinale de la forme phosphorylée de la tyrosine 1336 de la sous-unité NR2B du NMDAR. En clinique, l'étude du dextrométhorphan dans les douleurs neuropathiques chimio-induites est en cours de réalisation au CPC/CIC de Clermont-Ferrand, en collaboration avec le Centre de Lutte Contre le Cancer Jean Perrin, le pôle Santé République et le Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Clermont-Ferrand ainsi que le Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard de Lyon. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en deux groupes parallèles, contrôlé versus placebo et en double aveugle chez des patientes souffrant de douleur neuropathique induite par la chimiothérapie anticancéreuse, pour cancer du sein, de l'ovaire, de l'utérus ou du poumon. Les patientes sont traitées sur une période de un mois

soit par le dextrométhorphané donné en titration (dose maximale de 90 mg/jour atteinte en semaine 3) soit par un placebo [38]. L'objectif principal de cette étude est d'explorer si le dextrométhorphané (versus placebo) diminue l'intensité douloureuse chez des patientes souffrant de douleur neuropathique après chimiothérapie anticancéreuse. Cette étude permettra d'évaluer si le dextrométhorphané peut être prescrit systématiquement à but curatif dans les douleurs neuropathiques chimio-induites dans le cancer du sein, de l'ovaire, de l'utérus et du poumon, qui sont encore aujourd'hui difficiles à soulager.

En résumé, des milliers d'articles apparaissent dans Medline avec les mots-clés « Kétamine ou mémantine ou dextrométhorphané » et « douleur chronique », Il manque néanmoins des données sur la sécurité d'emploi, le rapport bénéfice/risque et sur les modalités d'utilisation de la kétamine dans la douleur chronique, ainsi que sur l'efficacité de la mémantine et du dextrométhorphané. Aujourd'hui, les protocoles d'administration correspondent à des habitudes pragmatiques d'utilisation. Le contraste entre l'utilisation de la kétamine dans la douleur chronique rebelle et l'hétérogénéité des pratiques souligne la nécessité d'évaluer sa sécurité d'emploi et sa balance bénéfice/risque.

Les antagonistes NMDA dans la douleur font l'objet de **projets de recherche** mono et multicentriques, au niveau national, au sein du Centre de Pharmacologie Clinique de Clermont-Ferrand. Une étude a fait l'objet d'un PHRC régional portant sur l'utilisation des antagonistes du récepteur NMDA en relais de la kétamine dans la douleur neuropathique avec les Structures Douleur Françaises de Nemours, Clermont-Fd, Besançon, Vichy, St-Etienne, Paris, La Rochelle [39]. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé en 3 groupes parallèles réalisé chez 60 patients souffrant de douleurs neuropathiques, soit 20 par groupe et dont la fin d'étude est prévu en mai 2016. L'objectif principal est d'évaluer si la mémantine et le dextrométhorphané, donnés en relais de la kétamine, induisent une diminution d'intensité douloureuse à un mois chez des patients neuropathiques.

Une autre étude, monocentrique, contrôlée, randomisée, en double insu, en plan croisé, contre placebo portant sur l'étude de la kétamine dans la douleur neuropathique est en cours de réalisation au CPC/CIC de Clermont-Ferrand avec une fin d'étude prévisionnelle pour Décembre 2017. L'objectif principal de cette étude étant de comparer l'efficacité analgésique de la kétamine en cure intraveineuse à celle d'un placebo chez des patients souffrant de douleur neuropathique réfractaire.

Enfin, une enquête nationale OKAPI va débiter. Elle vise d'une part à refaire un état des lieux de l'utilisation de la kétamine en France avec la collaboration des structures françaises et en lien sur le site de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur :

<http://www.sfetd-douleur.org/prochainement-enquete-nationale-des-pratiques-dutilisation-de-la-ketamine-dans-la-prise-en-charge-de>

et d'autre part à étudier sur 2 ans la balance bénéfice-risque de la kétamine administrée dans la douleur neuropathique.

Enquête nationale des pratiques d'utilisation de la kétamine dans la prise en charge de la douleur



Contexte

Dans le suivi de patients souffrant de douleur chronique résistant aux traitements habituels, la **kétamine** est une alternative utilisée de manière croissante dans les différentes structures de la douleur en France. Il existe une grande **diversité de protocoles** d'utilisation propres à chaque structure douleur.

But

L'enquête OKAPI s'articule autour des pratiques d'utilisation de la kétamine avec l'objectif de recueillir de manière exhaustive **l'ensemble des protocoles d'administration** de la kétamine en France.

Il s'agit d'une enquête nationale menée par le CPC/CIC de Clermont-Ferrand où un contact systématique des **structures douleur** sera réalisé par téléphone et par mail.

Comment ?

Par le biais d'un **questionnaire**, de **contacts téléphoniques** et de **rencontres** sur place. L'Attachée de Recherche Clinique Marion Voute prendra contact avec l'ensemble des structures afin de mener à bien cette enquête.

CONTACT

Marion Voute mgauffier@chu-clermontferrand.fr

Pr Gisèle Pickering gisele.pickering@udamail.fr



Références :

1. Cvrcek, P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. Pain Med. 2008;9(2), 253-257.
2. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. Pain Med. (2010) 11(11):1726-42.
3. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. Anesth Analg. 2003 Dec;97(6):1730-9.

4. Persson J. Ketamine in Pain Management CNS Neuroscience & Therapeutics. 2013;396-402
5. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain*. 2015 Aug;19(7):984-93.
6. Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ. Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain*. 2010 May;14(5):466-72.
7. Irwin, S. A. et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat. Med*. 2013;16:958-965.
8. aan het Rot M1, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2010;67:139-145.
9. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*.2014;76, 970-976.
10. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, Mooren R, Dahan A, Sarton E. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double-blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011 Oct;15(9):942-9.
11. Connolly SB, Prager JP, Harden RN. A systematic review of ketamine for complex regional pain syndrome. Connolly SB, Prager JP, Harden RN. *Pain Med*. 2015 May;16(5):943-69.
12. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*.1998;2(4), 321-327.
13. Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET. Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain. *Anesth. Analg*. 2008;107:1377-1379.
14. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain-results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* (2003)103(3), 277-283.
15. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al. The effect of ketamine on phantom pain: A central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*.1996;67:69-77.
16. 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(5):1053-61.
17. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor

antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007;11:299-308.

18. Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg.* 2004;98(2):408-13.
19. Morel V, Etienne M, Wattiez AS, Dupuis A, Privat AM, Chalus M, Eschalier A, Daulhac L, Pickering G. Memantine, a promising drug for the prevention of neuropathic pain in rat. *Eur J Pharmacol.* 2013 Dec 5;721(1-3):382-90.
20. Pickering G, Morel V, Joly D, Villatte C, Roux D, Dubray C, Pereira B. Prevention of post-mastectomy neuropathic pain with memantine: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Aug 20;15:331.
21. Morel V, Joly D, Villatte C, Dubray C, Durando X, Daulhac L, Coudert C, Roux D, Pereira B, Pickering G. Memantine before Mastectomy Prevents Post-Surgery Pain: A Randomized, Blinded Clinical Trial in Surgical Patients. *PLoS One.* 2016 Apr 6;11(4):e0152741.
22. Oliván-Blázquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, Pérez-Yus MC, Andrés E, Fayed N, López-Del-Hoyo Y, Magallon R, Roca M, Garcia-Campayo J. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain.* 2014 Dec;155(12):2517-25.
23. Chen YW, Chu KS, Lin CN, Tzeng JI, Chu CC, Lin MT, and Wang JJ. Dextromethorphan or dextrorphan have a local anesthetic effect on infiltrative cutaneous analgesia in rats. *Anesth. Analg.* 2007;104:1251-1255.
24. Davidson EM, and Carlton SM. Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors. *Brain Res.* 1998;785:136-142.
25. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, and Frenk, H. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res.* 1993;605:164-168.
26. Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER, and Mathisen LC. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004;48:328-336.
27. Desmeules JA, Oestreicher MK, Piguet V, Allaz AF, and Dayer, P. Contribution of Cytochrome P-4502D6 Phenotype to the Neuromodulatory Effects of Dextromethorphan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;288:607-612.
28. Duedahl TH, Dirks J, Petersen KB, Romsing J, Larsen NE, and Dahl JB. Intravenous dextromethorphan to human volunteers: relationship between pharmacokinetics and anti-hyperalgesic effect. *Pain* 2005;113:360-368.
29. Ehret GB, Daali Y, Chabert J, Rebsamen M, Wolff A, Forster A, Moursli F, Fritschy D, Rossier MF, Piguet V, et al. Influence of CYP2D6 activity on pre-emptive

analgesia by the N-methyl-D-aspartate antagonist dextromethorphan in a randomized controlled trial of acute pain. *Pain Physician* 2013;16:45-56.

30. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, and Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br. J. Anaesth.* 1997;79:600-605.
31. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, and Wiffeh PJ. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain.* 1994;59:127-133.
32. Mercadante S, Casuccio A, and Genovese, G. Ineffectiveness of Dextromethorphan in Cancer Pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1998;16:317-322.
33. Plesan A, Sollevi A, and Segerdahl M. The N-methyl-D-aspartate-receptor antagonist dextromethorphan lacks analgesic effect in a human experimental ischemic pain model. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000;44:924-928.
34. Price DD, Mao J, Frenk H, and Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994;59:165-174.
35. Shaibani AI, Pope LE, Thisted R, and Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med. Malden Mass.* 2012; 13:243-254.
36. Thisted RA, Klaff L, Schwartz SL, Wymer JP, Culligan, NW, Gerard G, Pope LE, and Berg JE. Dextromethorphan and quinidine in adult patients with uncontrolled painful diabetic peripheral neuropathy: A 29-day, multicenter, open-Label, dose-escalation study. *Clin. Ther.* 2006;28:1607-1618.
37. Morel V, Pickering G, Etienne M, Dupuis A, Privat AM, Chalus M, Eschalier A, Daulhac L. Low doses of dextromethorphan have a beneficial effect in the treatment of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014 Dec;28(6):671-80.
38. Martin E, Morel V, Joly D, Villatte C, Delage N, Dubray C, Pereira B, Pickering G. Rationale and design of a randomized double-blind clinical trial in breast cancer: dextromethorphan in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Contemp Clin Trials.* 2015 Mar;41:146-51.
39. Pickering G, Pereira B, Morel V, Tiberghien F, Martin E, Marcaillou F, Picard P, Delage N, de Montgazon G, Sorel M, Roux D, Dubray C. Rationale and design of a multicenter randomized clinical trial with memantine and dextromethorphan in ketamine-responder patients. *Contemp Clin Trials.* 2014 Jul;38(2):314-20.