

Fiche de présentation

Neuro-Dol Inserm/UCA U1107 (Pr Radhouane DALLEL)

Directeur de thèse : David BALAYSSAC (MCU-PH, HDR) david.balayssac@uca.fr

Exploration de la neurotransmission cholinergique muscarinique M2 spinale dans le contexte des neuropathies périphériques chimio-induites : étude de nouvelles stratégies pharmacologiques

La neuropathie périphérique chimio-induite (CIPN) est un effet indésirable dose limitant des anticancéreux neurotoxiques et affectant profondément la qualité de vie des patients. Aucun traitement préventif est recommandé, et seule la duloxétine a une recommandation modérée sur les douleurs.

L'unité NEURO-DOL a démontré que le donépézil (inhibiteur de cholinestérase, maladie d'Alzheimer) avait des effets analgésiques et préventifs pour la CIPN (oxaliplatine chez l'animal). L'activité analgésique du donépézil implique l'activation des récepteurs muscariniques M2 (m2AChRs). Mais l'augmentation des concentrations en acétylcholine induite par le donépézil pourrait activer d'autres récepteurs que l'on sait impliqués dans les processus antinociceptifs et pronociceptifs.

En collaboration avec le Pr Jan JAKUBIK (Czech Republic), il est proposé d'étudier les effets de ligands hautement spécifiques des m2AChRs dans l'objectif de définir précisément l'implications des m2AChRs dans les douleurs associées aux CIPN, et d'explorer le potentiel analgésique et préventif de ligands spécifiques des m2AChRs, sur la base d'explorations *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*.

Au final, ces travaux permettront le développement de nouveaux agents procholinergiques plus spécifiques que le donépézil dans le traitement et la prévention des CIPN.

Randáková et al. Novel M2 -selective, Gi -biased agonists of muscarinic acetylcholine receptors. Br J Pharmacol. 2020.

Ferrier et al. Cholinergic Neurotransmission in the Posterior Insular Cortex Is Altered in Preclinical Models of Neuropathic Pain: Key Role of Muscarinic M2 Receptors in Donepezil-Induced Antinociception. J Neurosci. 2015.

