



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les antipsychotiques de la future décade[☆]

What antipsychotic drugs will be in the next decade?



O. Guillin

CHU de Rouen, centre hospitalier du Rouvray, université de Normandie, Inserm U1245, 4, rue Paul-Eluard, 76300 Sotteville-lès-Rouen, France

Reçu le 23 février 2020 ; accepté le 24 septembre 2020

Disponible sur Internet le 13 octobre 2020

MOTS CLÉS

Schizophrénies ;
Antipsychotiques ;
Dopamine ;
Génétique

Résumé Souvent compris comme les médicaments des schizophrénies, les antipsychotiques sont l'une des plus anciennes classes de médicaments psychotropes toujours en usage. Les propriétés antipsychotiques de la première de ces molécules, la chlorpromazine, ont été découvertes ce n'est que secondairement que leur propriété d'antagonisme de la dopamine en même temps que le rôle de la dopamine cérébrale furent élucidés. Le point commun de tous les antipsychotiques commercialisés reste d'être des antagonistes ou des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2/D3³. De multiples cibles pharmacologiques autres que la dopamine ont été testées pour traiter les symptômes dits psychotiques, en particulier ceux qui fondent le diagnostic de schizophrénie : les modulateurs des voies de transmission glutamatergique, serotoninergique, cholinergique, neuropéptidergique et des systèmes inflammatoires. À ce jour aucune n'a pu apporter la preuve d'un effet convaincant pour traiter les troubles schizophréniques. Nous nous heurtons à trois points essentiels : l'absence de modèle physiopathologique du trouble ; l'incapacité à étudier séparément les effets des molécules sur les différentes dimensions cliniques d'un trouble psychotique tant leurs interdépendances sont fortes ; la notion même de schizophrénie qui sous-entend qu'il s'agirait d'une maladie unique malgré l'hétérogénéité des réalités cliniques ainsi amalgamées. Nous proposons une revue des études des agents non conventionnels qui ont été testés pour traiter les schizophrénies et une mise en perspective de ce que pourrait être les molécules de demain en s'attachant plus particulièrement aux hypothèses issues des travaux les plus récents de la génétique moléculaire. © 2020 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

KEYWORDS

Schizophrenia;
Antipsychotic drugs;

Summary Antipsychotic drugs are one of the oldest drugs that can change the brain activity. These drugs are mainly used in schizophrenia and the first drug that was judged as efficacious in the treatment of psychosis has been chlorpromazine. This is a decade later that it has been shown that these drugs were antagonists at the dopamine transmission by blocking the

[☆] Étant donné le contexte sanitaire épidémique lié à la Covid-19 en 2020, la présentation de cette communication en séance à l'Académie a été reportée.

Adresse e-mail : Olivier.guillin@ch-lerouvray.fr

Dopamine;
Genetic

dopamine D2/D3 receptors. Several other pharmacological targets have been tested during the last decades as glutamatergic, serotonergic, cholinergic and neuropeptidergic agents but none has been shown to improve symptoms of schizophrenia. Three main issues could explain this failure: the exact causes of schizophrenia is still unknown, we still used the idea that one drug could improve all the symptoms of schizophrenia and it is clear that the group of schizophrenics disease could be different disease with different causes. We propose to review the different drugs that have been tested and we will discuss why the most recent genetic studies could help us to propose new pharmacological targets to treat schizophrenia.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l'Académie nationale de médecine.

Les antipsychotiques : des antagonistes de la dopamine

Von Euler et Lishajko en 1957 et Bertler et Rosengren en 1959 furent les premiers à proposer un rôle biologique pour la dopamine, indépendant de la biosynthèse de la noradrénaline, lorsqu'ils démontrèrent que la majorité de la dopamine au niveau central est localisée dans les ganglions de la base. Carlsson en 1959 [1] proposa que dans ces régions, la dopamine pouvait être impliquée dans le contrôle de la motricité et que sa déplétion était la cause des symptômes extrapyramidaux dans la maladie de Parkinson. Cette hypothèse fut bientôt renforcée par la mise en évidence d'une profonde déplétion en dopamine dans le striatum de patients Parkinsoniens par Ehringer et Hornykiewicz en 1960 et par la démonstration des effets bénéfiques de la L-DOPA chez ces patients dès 1961.

Peu après leur découverte des effets de la chlorpromazine sur les symptômes psychotiques à l'hôpital Sainte-Anne de Paris en 1952 [1], Delay et Deniker soutenaient l'existence d'une nouvelle classe de médicaments qu'ils appelaient neuroleptiques dont une des caractéristiques communes outre l'action antipsychotique est d'induire des symptômes extrapyramidaux. Quelques années plus tard (1962) Carlsson et Lindqvist montraient que les récepteurs dopaminergiques sont la cible moléculaire de ces médicaments, et mettaient en évidence un rôle clé du système de neurotransmission dopaminergique dans l'étiologie de certains désordres psychiatriques, notamment des schizophrénies [2].

Le même Carlsson mit en évidence, chez le rongeur, une augmentation des métabolites de la dopamine secondaire au traitement par neuroleptique, grossièrement corrélée à l'activité clinique de ces molécules. Il en concluait que ces composés ont la faculté de bloquer des récepteurs à la dopamine, récepteurs qui n'avaient alors pas été encore caractérisés [2].

Durant les presque 70 ans qui nous séparent de la mise en évidence des effets antipsychotique de la chlorpromazine plus de 40 molécules ont été mises à la disposition des cliniciens et des patients. Un grand nombre de classifications de ces molécules ont eu leur heure de gloire tantôt basées sur la structure chimique de la molécule (phénothiazines, butyrophénones, etc.), sur leurs propriétés cliniques (anti-délirante, incisive, sédative, etc.), typique versus atypique. Mais, du point de vue pharmacologique un constat perdurera : toutes ces molécules modifient la transmission dopaminergique. Aujourd'hui, les antipsychotiques sont séparés

en antipsychotiques de première génération (les neuroleptiques des années 1960–1990 dont les deux chefs de file sont l'halopéridol et la chlorpromazine) et antipsychotiques de seconde génération ou nouveaux antipsychotiques (des années 1990 à nos jours dont les principaux sont la rispéridone et l'olanzapine). La distinction clinique entre les deux classes est essentiellement due à des profils de tolérance différents : davantage d'effets indésirables neurologiques notamment extrapyramidaux pour la première génération et davantage d'effets latéraux métaboliques pour la seconde génération. Dans cet ensemble deux molécules font figure d'atypiques : la clozapine et l'aripiprazole [3].

Concernant la première son efficacité supérieure dans le traitement de certaines formes de schizophrénie (schizophrénies dites résistantes aux autres molécules) associée à un meilleur contrôle des comportements violents est un point distinctif. Or à la différence des autres antipsychotiques la clozapine agit non seulement sur les voies de transmission dopaminergique mais également serotonergique et noradrénergique, mais également glutamatergique et cholinergique. Concernant l'aripiprazole, son caractère unique repose sur des propriétés d'agoniste partiel dopaminergique qui en fait une molécule associée à très peu d'effets extrapyramidaux avec un effet neutre sur la prolactine.

La cible pharmacologique de l'ensemble des antipsychotiques à notre disposition demeure donc bel et bien la famille des récepteurs D2 de la dopamine qui regroupent les récepteurs D2, D3 et D4 de la dopamine. Du fait d'une affinité importante de la clozapine pour les récepteurs D4, l'hypothèse qu'une molécule antagoniste de ce récepteur aurait un effet bénéfique fut formulée puis invalidée. Le dernier antipsychotique commercialisé aux USA, la luma-teperone agit sur de multiples cibles pharmacologiques (serotonergique, dopaminergique et glutamatergique) [4].

La découverte des antipsychotiques fut une révolution dans la thérapeutique de la schizophrénie permettant d'améliorer la psychopathologie globale des patients en agissant principalement sur les symptômes dits positifs (hallucinations, idées délirantes, agitation, angoisse) et les troubles du comportement en rapport, beaucoup moins sur les symptômes dits négatifs (apragmatisme, retrait affectif et émotionnel) ou de désorganisation psychique et comportementale (incohérence). Les nouveaux antipsychotiques ont permis des progrès notamment en termes d'efficacité sur les symptômes émotionnels (anxiété, humeur) et de tolérance neurologique, ce fut au prix d'effets indésirables métaboliques notables.

On ne peut pas dire que les antipsychotiques ne guérissent pas la schizophrénie : 1/3 des patients voient leurs symptômes améliorés et la majorité gardent un handicap fonctionnel qui entrave plus ou moins gravement leur vie sociale.

Des travaux récents mettent en exergue que les patients non répondeurs aux antipsychotiques sont ceux dont le système dopaminergique n'est pas différent de celui de sujets sains, alors qu'au contraire, les patients dont les symptômes positifs sont améliorés ont un système dopaminergique pré-synaptique hyperactif (pour revue, voir [5]).

Le récepteur D3 de la dopamine : la seule voie encore ouverte dans l'histoire dopaminergique de la schizophrénie

Le récepteur D3 de la dopamine a été cloné dans les années 1990 par Pierre Sokoloff dans le laboratoire de Jean-Charles Schwartz. Dès cette époque plusieurs constats en faisaient une cible intéressante dans la schizophrénie : tous les antipsychotiques avaient une affinité pour ce récepteur, certes plus faible que pour les récepteurs D2 de la dopamine mais néanmoins significative ; et surtout sa localisation dans les parties limbiques du striatum, le nucléus accumbens pouvait laisser augurer qu'une molécule spécifique serait dénuée des effets délétères moteurs et cognitifs des molécules préférentiellement antagonistes des récepteurs D2. Il aura fallu une dizaine d'années pour qu'un rôle spécifique du récepteur D3 soit mis en évidence, dans le contrôle du phénomène de sensibilisation comportementale aux agonistes dopaminergiques. C'est ainsi que purent être mis en évidence les effets bénéfiques d'un agoniste partiel du récepteur D3 de la dopamine, le BP 897, dans des modèles animaux de dyskinesies induites par la dopamine chez le primate non humain et dans la prise de cocaïne chez le rongeur. Le premier essai dans la schizophrénie, une étude randomisée contre placebo du F17464 dans la phase aiguë de la schizophrénie a démontré que l'hypothèse D3 restait d'actualité et un certain nombre de programmes de recherche restent en cours [5].

Les cibles non dopaminergiques (pour une revue exhaustive voir [6])

Du fait de la toxicité des antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate (« Angel dust ») et des relations entre systèmes glutamatergique et dopaminergique [7], de nombreux ligands agissant directement ou indirectement sur le système glutamatergique ont été testés dans la schizophrénie. Ainsi, les co-agonistes du site de la glycine du récepteur NMDA du glutamate (D-cycloserine, D-serine, D-alanine) ou les molécules augmentant la glycine tels que les inhibiteurs du transporteur de la glycine, la sarcosine ou la bitopertin, ont été testés avec des résultats globalement négatifs.

La modulation des récepteurs mGluR2/3, des récepteurs AMPA n'ont pas montré d'effet notable sur les principaux symptômes de la schizophrénie. Des molécules ayant des effets principaux utilisés dans d'autres spécialités comme la minocycline ou la memantine ont été testés dans la schizophrénie du fait de leurs propriétés

de modulateurs du système glutamatergique dans le système nerveux central : elles ont montré des effets de faible taille d'effet sur les symptômes cognitifs de la schizophrénie.

Du fait des effets hallucinogènes de l'acide lysergique, le LSD, qui est un agoniste des récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine, différents antagonistes de ces récepteurs ont été testés avec des résultats tantôt positifs tantôt négatifs et surtout une constante taille d'effet mineure. De la même façon les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine que sont la famille des setrons (ondansetron, tropisetron et granisetron) ont donné des résultats contradictoires.

Les études de GWAS ont montré une association entre certains polymorphismes des récepteurs cholinergiques CHRNA3, CHRNA5, CHRNA7, CHRNB4, (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Ainsi, les inhibiteurs de l'acetyl cholinesterase comme le donepezil, la galantamine et la rivastigmine, la varenicline (un agoniste α 7 nicotinique) ont été testés dans les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Les résultats de ces études n'ont pas été probants.

D'autres voies pharmacologiques comme les anti-oxydants, l'ocytocine, la pregnenolone par exemple ont été testés avec des résultats à ce jour négatifs.

Un constat décevant

Tous ces travaux montrent les efforts de l'industrie pharmaceutique et de la recherche académique durant les trente dernières années pour progresser dans le traitement des troubles psychotiques. Plus de 250 essais ont été menés sans qu'aucune piste probante ne puisse émerger. Comment expliquer ces échecs ?

Si la méthodologie des essais, les effectifs parfois insuffisants, la faiblesse des évaluations psychométriques ont été incriminées, ces seules raisons ne peut être retenue comme suffisantes.

Dans la schizophrénie, plusieurs syndromes coexistent chez un même patient, l'intensité de chacun de ces syndromes pouvant être fort différente d'un patient à l'autre. C'est ainsi qu'est né dans les années 2000 l'idée de tester les molécules sur des symptômes cibles. Le projet emblématique de cette stratégie fut le projet MATRICS (financé par le NIMH) qui avait pour objectif de tester un grand nombre de molécules dans les troubles cognitifs de la schizophrénie. Ce projet a été un échec. La FDA avait imposé au départ que l'effet sur la cognition soit être global pour qu'une molécule puisse être retenue. Certes 90 % des patients souffrant de schizophrénie ont un déficit pour une fonction cognitive, mais pour autant il n'existe pas un profil homogène cognitif de la schizophrénie.

La schizophrénie a été envisagée comme une maladie unique : il devient aujourd'hui évident qu'il s'agit d'une maladie trop hétérogène pour attendre qu'une molécule soit efficace sur tous les symptômes et pour tous les malades.

La schizophrénie est une maladie chronique débutant à l'adolescence. Ainsi, certaines molécules comme LY2140023, un agent glutamatergique dont les premiers essais étaient fortement positifs puis les études de réplification négatifs semblent montrer des effets bénéfiques chez

les seuls patients ayant pour caractéristique une durée de la maladie de moins de trois ans et jamais exposés aux antipsychotiques [8]. Ce résultat illustre la nécessité de considérer le stade évolutif du trouble dans la construction des essais destinés à identifier de nouvelles thérapies.

Les études récentes de génétique moléculaire s'intéressant à la présence de variants rares dans la schizophrénie pourraient ouvrir de nouvelles pistes visant les canaux calciques voltage dépendants, le complexe *activity-regulated cytoskeleton-associated* (ARC) et le complexe « *scaffold protein of the postsynaptic density* » (PSD) [9]. De façon intéressante, l'exposition in utero aux bloqueurs des récepteurs NMDA du glutamate induit des désordres comportementaux chez l'animal qui semblent en rapport avec les modifications de méthylation des gènes du complexe ARC. Ces modifications comportementales pourraient être reversées par l'administration de deacetylase inhibitor sodium utyrate », inhibiteur non sélectif de la méthylation des histones [10]. Des résultats encore préliminaires sembleraient démontrer que la recherche de variants rares par les stratégies d'exome pourraient expliquer la qualité de la réponse aux antipsychotiques, ouvrant un nouveau de recherche [11,12].

Conclusion

Les antipsychotiques actuellement disponibles, qu'ils soient de première ou de seconde génération, restent des antagonistes des récepteurs D2/D3 de la dopamine. À ce jour toutes les tentatives pour agir sur d'autres voies de neurotransmission ont été infructueuses. Considérer la schizophrénie comme une maladie à la physiopathologie unique est une erreur conceptuelle probablement limitante dans notre capacité à identifier de futurs médicaments. Gageons que l'identification en cours des facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à l'émergence de ces troubles permettront les avancées attendues.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur a été rémunéré pour donner des conférences pour les laboratoires Janssen, Otsuka, Lundbeck et a été consultant pour les laboratoires BMS et Pierre Fabre.

Références

- [1] Delay J, Deniker P, Harl JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol* 1952.
- [2] Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963.
- [3] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951–62.
- [4] Kumar B, Kuhad A, Kuhad A. Lumateperone: a new treatment approach for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today* 2018;54(12):713–9.
- [5] Guillin O, Berjamine C, Rotharmel M. Dopamine et schizophrénies. In: *Les Schizophrénies*. Lavoisier Médecine Science; 2019.
- [6] Bitter I, Lieberman JA, Gaudoux F, Sokoloff P, Groc M, Chavda R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of F17464, a preferential D₃ antagonist, in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1917–24.
- [7] Girgis RR, Zoghbi AW, Javitt DC, Lieberman JA. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review. *J Psychiatr Res* 2019;108:57–83.
- [8] Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990;13:272–6.
- [9] Kinon BJ, Millen BA, Zhang L, McKinzie DL. Exploratory analysis for a targeted patient population responsive to the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist pomaglumetad methionil in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 2015;78:754–62.
- [10] Latusz J, Maćkowiak M. Early-life blockade of NMDA receptors induces epigenetic abnormalities in the adult medial prefrontal cortex: possible involvement in memory impairment in trace fear conditioning. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237:231–48.
- [11] Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Rousos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;13(506):185–90.
- [12] Wang Q, Man Wu H, Yue W, Yan H, Zhang Y, Tan L, et al. Chinese antipsychotics pharmacogenomics consortium. Effect of damaging rare mutations in synapse-related gene sets on response to short-term antipsychotic medication in Chinese patients with schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1261–9.