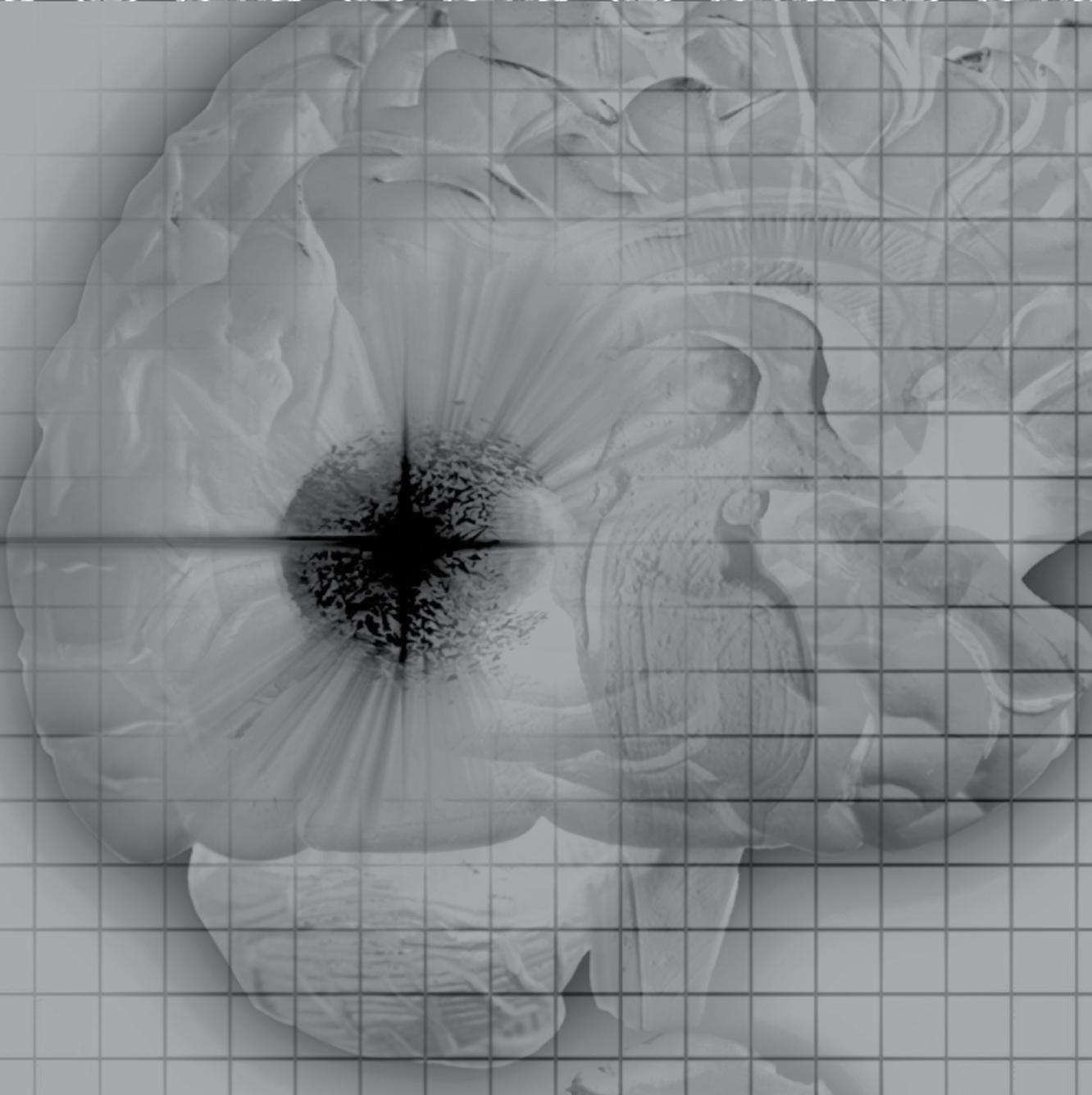
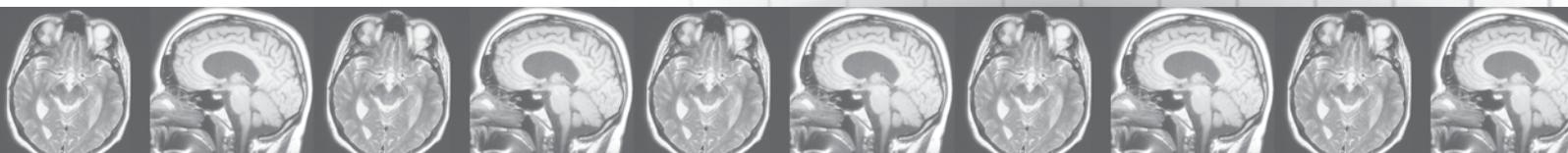


# Nouvelles pistes de recherche en psychopharmacologie dans le domaine de la schizophrénie

A. De Nayer, A. Masson, B. Delatte, M. Desseilles, L. Mallet, O. Pirson,  
M.-A. Domken, B. Gillain, E. Stillemans, J. Detraux





## Sommaire

1.	Introduction	6
2.	Cibles thérapeutiques non dopaminergiques de la schizophrénie	6
2.1.	Cible glutamatergique	6
2.2.	Cible cannabinoïque	8
2.3.	Cible sérotoninergique	8
2.4.	Cible acétylcholinergique	8
2.5.	Cible GABAergique	8
2.6.	Cible histaminergique	8
2.7.	Inflammation	9
3.	Résultats d'études des molécules explorant les pistes non dopaminergiques	9
3.1.	Cible glutamatergique	9
3.1.1.	Récepteurs ionotropiques du glutamate	9
3.1.1.1.	Agonistes du site de liaison de la glycine	9
3.1.1.2.	Inhibiteurs de la recapture de la glycine	9
3.1.1.3.	Inhibiteurs de l'oxydase d'acide aminé D	10
3.1.1.4.	AMPA-kines	10
3.1.1.5.	Antagonistes du récepteur NMDA	10
3.1.1.6.	Nitroprussiate de sodium	10
3.1.2.	Récepteurs métabotropiques du glutamate	10
3.1.2.1.	Agonistes des récepteurs mGLU2/3 et mGLU1/5 pré-synaptiques	10
3.2.	Cible cannabinoïque	11
3.2.1.	Cannabidiol	11
3.2.2.	Inhibiteurs de la recapture de l'anandamide	11
3.3.	Cible sérotoninergique	11
3.3.1.	Agonistes inverses des récepteurs 5-HT <sub>2A</sub>	11
3.3.2.	Agonistes des récepteurs 5-HT <sub>2C</sub>	12
3.3.3.	Antagonistes des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	12
3.3.4.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine + antagonistes des récepteurs D <sub>2</sub> et des récepteurs 5-HT <sub>2A</sub>	12
3.4.	Cible acétylcholinergique	12
3.4.1.	Agonistes nicotiques	12
3.4.1.1.	Encénicline (EVP-6124 ou MT-4666)	12
3.4.1.2.	3-(2,4-dimethoxybenzylidene) anabaséine (DMXB-A ou GTS-21)	12
3.4.1.3.	Bradanicline (TC-5619)	12
3.4.1.4.	ABT-126 et AQW051	13



## Sommaire

3.4.2.	Agonistes muscariniques	13
3.4.2.1.	N-desméthylclozapine	13
3.4.2.2.	Xanoméline	13
3.4.3.	Modulateurs allostériques positifs (MAP) des récepteurs nicotiniques et muscariniques de l'acétylcholine	13
3.4.4.	Inhibiteurs d'acétylcholinestérase	13
3.5.	Cible GABAergique	13
3.5.1.	Benzodiazépines	13
3.5.2.	BL-1020 et MK-0777	13
3.6.	Cible histaminergique	14
3.7.	Inflammation	14
3.7.1.	Rétrovirus endogènes humains (HERVs)	14
3.7.2.	Vitamines	14
3.7.3.	Acides gras oméga-3	14
3.7.4.	Médicaments anti-inflammatoires	15
4.	NbN: Une nouvelle nomenclature basée sur les neurosciences	15
5.	Discussion	15
5.1.	Des données contradictoires?	15
5.2.	L'analogie avec le modèle historique de la tuberculose	16
5.3.	Structure et mode de transmission des récepteurs ionotropes et métabotropes	16
5.4.	Structure et transmission des cibles cholinergiques, muscariniques, GABA et noradrénergiques	16
5.4.1.	Récepteurs de l'acétylcholine (AChR)	16
5.4.2.	Récepteurs métabotropes (muscariniques)	16
5.4.3.	Récepteurs GABA $\alpha$ et récepteurs adrénergiques	16
5.4.4.	Récepteurs de la noradrénaline et de l'adrénaline	16
5.5.	L'hypothèse d'une synthèse unitariste	16
5.6.	Contradiction des résultats, une fatalité?	17
5.7.	Autres voies d'approche	17
5.8.	Possibilité d'une approche préventive	17
6.	Conclusion	17

## 1. Introduction

Soixante-cinq ans après la découverte du premier neuroleptique l'approche pharmacologique visant à la régulation dopaminergique tient toujours le haut du pavé. Les nombreuses tentatives de la quitter se sont soldées par autant d'échecs. Est-ce à dire que nous avons d'emblée découvert la seule et unique voie d'approche?

Le développement de molécules neuropharmacologiques efficaces requiert une compréhension des mécanismes d'action ainsi que de leurs cibles. Or rappelons-nous que la chlorpromazine, premier neuroleptique, née de l'observation clinique, fut ainsi transférée de la salle d'opération aux asiles psychiatriques, tandis que l'isoniazide rejoignit notre pratique à partir du sanatorium. Ces découvertes sommes toutes intuitives, parcourant le chemin depuis la clinique, ont déclenché ensuite le processus de la recherche fondamentale. L'action convaincante des psychotropes a ensuite permis d'échafauder les modèles neuropsychopharmacologiques des pathologies. À partir de ceux-ci nous tentons désormais de trouver de nouvelles voies d'approche en adoptant une démarche inverse. Ceci n'étant qu'un premier pas. On peut en effet ensuite envisager de tenter de raisonner en maladie de système selon que les différents systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques se voient stimulés ou inhibés. Citons de façon exemplative la maladie de Parkinson. Le nom n'évoque rien si ce n'est le mérite de celui qui l'a découverte (James Parkinson). On pourrait aisément proposer une autre dénomination telle que «hypofonctionnement dopaminergique cortical» ou «atteinte du *locus niger*» (*substantia nigra*) si l'on tient à préciser l'origine neuro-anatomique. Tout comme on désigne l'infarctus du myocarde pour évoquer la nécrose musculaire cardiaque. Ainsi, l'étiquette reflète le contenu, l'étiquette éclaire directement la boîte à outils. À un autre niveau, celui de la psychopharmacologie, la nomenclature NbN représente une tentative du même ordre. Les nouveaux modèles non dopaminergiques ciblant d'autres neurotransmetteurs nous permettent de mesurer la portée des nouvelles évolutions.

**Afin de développer de nouvelles molécules plus efficaces, notre compréhension des mécanismes d'action des antipsychotiques, des régions du cerveau et des récepteurs ciblés par ces médicaments devrait être améliorée.**

Les nouvelles molécules commercialisées sont rares. La plupart des études de développement des nouvelles molécules dans le domaine de la schizophrénie visent à la mise au point de traitements possédant le même type de mécanisme d'action que ceux qui sont sur le marché (la neuro-modulation dopaminergique et éventuellement sérotoninergique), ou tentent d'optimiser l'utilisation des molécules existantes par l'apport de nouvelles formes galéniques, visant à l'amélioration de la balance bénéfice/risque. Ainsi, récemment, on a approuvé le palmitate de palipéridone, offrant un tout nouveau schéma posologique quadriannuel, le brexpiprazole (un agoniste partiel des récepteurs de dopamine D2, comme l'aripiprazole), et la cariprazine (un agoniste partiel des récepteurs de dopamine D2 et D3, avec une forte préférence pour les récepteurs D3) (1-5). Cependant, il existe également des études de molécules explorant de nouvelles pistes basées sur des mécanismes d'action distincts et/ou à cible thérapeutique spécifique (4). Au cours des dernières années, nous avons en effet vécu l'introduction de nombreuses nouvelles molécules psychotropes. Le présent article fera une courte revue de ces molécules. À l'instar du projet *Research Domain Criteria* (RDoC), se fondant sur les connaissances neuroscientifiques actuelles pour les relier à la clinique, nous tenterons dans cet article, à partir de résultats des recherches psychopharmacologiques, de réfléchir sur les causes neuropharmacologiques des symptômes de la schizophrénie. Nous prendrons comme point de départ les molécules, dont la plupart sont encore au stade de la recherche clinique (i.c. phase II/III).

**Certaines recherches actuelles dans la prise en charge de la schizophrénie visent à ne plus se centrer exclusivement sur les systèmes de neurotransmission dopaminergique, mais investiguent différentes voies moléculaires.**

## 2. Cibles thérapeutiques non dopaminergiques de la schizophrénie

Les antipsychotiques (AP) se sont avérés significativement plus efficaces que le placebo sur les symptômes positifs de la schizophrénie, comme l'attestent de nombreuses études et plusieurs revues systématiques et méta-analyses (6-8). L'efficacité des AP dans le contrôle des symptômes déficitaires (négatifs, dépressifs et cognitifs) de la schizophrénie est cependant modérée et moins probante (3, 9-15). De plus,

selon les définitions adoptées, environ 20 à 30% des patients atteints de schizophrénie, tous épisodes confondus, montrent peu ou pas de réponse aux traitements antipsychotiques, et jusqu'à 30% supplémentaires témoignent d'une réponse partielle (16-18). Bien que devenus pierre angulaire du traitement de la schizophrénie, des AP plus efficaces et/ou mieux tolérés sont dès lors aujourd'hui nécessaires (13, 19, 20).

**Les antipsychotiques aujourd'hui disponibles n'atteignent pas l'ensemble des objectifs qui leur sont assignés dans la prise en charge de la schizophrénie. Ils se limitent à un traitement symptomatique partiel, n'ayant que peu d'effets sur les symptômes négatifs, dépressifs et cognitifs. Cette carence appelle le souhait de pouvoir bénéficier de nouveaux traitements antipsychotiques.**

L'hypothèse neurobiologique de la schizophrénie s'est essentiellement focalisée sur un dysfonctionnement dopaminergique (13). Reposant sur une hyperactivité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (associée aux symptômes positifs) et une hypoactivité des neurones dopaminergiques mésocorticaux (associée aux symptômes négatifs, affectifs et cognitifs), elle n'apporte cependant qu'une explication partielle de l'étiopathogénie de la schizophrénie (3, 4, 20). La schizophrénie n'est pas exclusivement due à un dysfonctionnement primaire du système dopaminergique. Diverses substances pharmacologiques modulatrices d'autres récepteurs que les récepteurs dopaminergiques peuvent entraîner des symptômes schizophréniformes à la fois chez l'humain et chez l'animal. Ces découvertes ont permis l'éclosion de nouvelles hypothèses physiopathologiques.

### 2.1. Cible glutamatergique

Un hypofonctionnement du système glutamatergique a été suggéré dans la schizophrénie (3, 18, 21-28). De nombreuses observations cliniques montrant l'apparition d'un syndrome *schizophrenia like* suite à l'usage de la phencyclidine (aussi connue sous le nom de *angel dust*) ou de la ketamine (*Special K*, *Ket*, *Vitamin K*, *Kit-Kat*) (29), antagonistes des récepteurs au glutamate de type acide N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (18, 22, 23, 30, 31), ont permis de mettre en évidence le rôle majeur d'un dysfonctionnement du système glutamatergique dans la schizophrénie (13, 31, 32). Contrairement à d'autres substances comme les amphétamines (les amphétamines peuvent diminuer les symptômes

négatifs de la schizophrénie) (33, 34), la kétamine, synthétisée pour la première fois en 1962 et utilisée comme anesthésique «dissociatif» (18) en médecine humaine et vétérinaire, possède la particularité d'induire des symptômes positifs (délires et hallucinations) et négatifs (retrait social). Par ailleurs, la kétamine peut également entraîner des altérations cognitives telles que des troubles de l'attention, ainsi que des perturbations de la mémoire (18, 35). De plus, l'hypothèse glutamatergique était argumentée par la supériorité d'efficacité de la clozapine, qui pourrait être imputée à l'effet sur les récepteurs glutamatergiques NMDA (23).

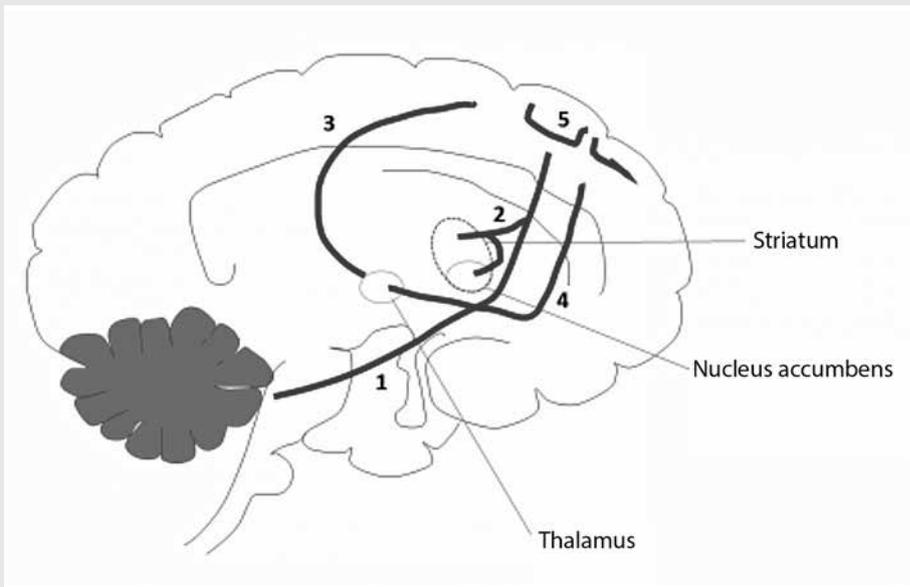
Certains chercheurs (e.g. Javitt) estiment que le système glutamatergique semble pouvoir entraîner des symptômes schizophréniques en l'absence de sollicitation du système dopaminergique. Cependant, il semble que les AP, plus particulièrement les antipsychotiques de seconde génération (ASG), soient à même de corriger les anomalies comportementales induites par les antagonistes NMDA (6).

**La capacité de la kétamine et de la phencyclidine à induire chez le volontaire sain des symptômes rappelant ceux observés dans la schizophrénie a alimenté abondamment l'hypothèse glutamatergique.**

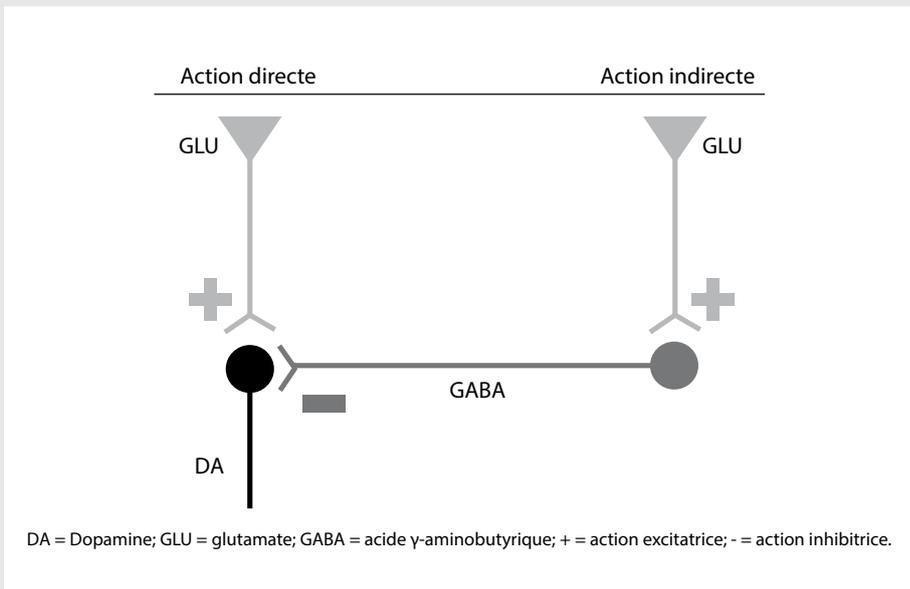
Cinq voies glutamatergiques seraient impliquées dans la schizophrénie: (1) la voie cortex préfrontal-tronc cérébral, (2) la voie cortex préfrontal-striatum, (3) la voie cortex préfrontal-thalamus, (4) la voie thalamus-cortex et (5) la voie cortex préfrontal-cortex préfrontal (**Figure 1**).

La première voie inhibe la voie dopaminergique mésolimbique en activant les interneurons GABAergiques. En cas d'une hypofonction des récepteurs NMDA, les interneurons GABAergiques dans la voie cortex préfrontal-tronc cérébral n'inhibent plus de façon tonique la voie dopaminergique mésolimbique, s'en suit une hyperactivité, entraînant les symptômes positifs (**Figures 2a et 2b**). De même, l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA ne permet plus l'excitation de type tonique sur les neurones dopaminergiques mésocorticaux. Ce mécanisme permet d'expliquer l'hypothèse d'hypoactivité dopaminergique mésocorticale, ainsi que les symptômes négatifs et cognitifs (20, 36, 37). Dans ce dernier cas, les récepteurs vont réguler la voie dopaminergique mésocorticale en se projetant directement sur ces neurones dopaminergiques (36, 37) (**Figures 2a et 2b**).

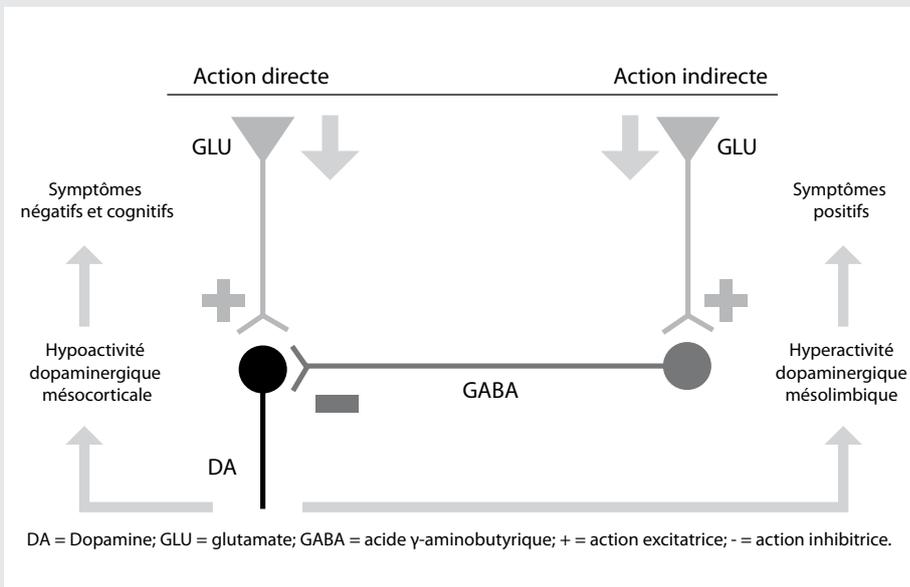
**Figure 1: Voies glutamatergiques impliquées dans la schizophrénie.**



**Figure 2a: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation normale).**



**Figure 2b: Modulation du système dopaminergique par le glutamate (situation anormale).**



## 2.2. Cible cannabinoïque

Un nombre croissant de données établit un lien entre système endocannabinoïde et schizophrénie (38). Le cannabis peut induire, chez des sujets sains, des effets qui s'apparentent à ceux du monde de la psychose en général, et de la schizophrénie en particulier. Des études démontrent que le cannabis peut provoquer, chez les consommateurs chroniques, des symptômes positifs et négatifs, détériorer la mémoire et les fonctions exécutives et porte atteinte à la vigilance attentionnelle, trois fonctions cognitives altérées chez le patient atteint de schizophrénie (18, 19, 39-41).

Le principal constituant psychoactif du cannabis, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), est un agoniste partiel du récepteur CB1, le principal récepteur des cannabinoïdes (18, 39, 41, 42). Les récepteurs CB1 se trouvent en grande quantité dans le cerveau et sont les voies responsables des effets psychoactifs du THC. Le cannabidiol (CBD), autre cannabinoïde présent dans le cannabis, ne provoque pas d'effet psychotrope (43) suite à son manque d'affinité avec les récepteurs CB1 (et CB2) (44). De plus, le CBD atténue au contraire les modifications de la perception induites par le THC. Alors que le THC de cannabis peut induire des expériences psychotiques transitoires, des études relèvent que le CBD possède des effets antipsychotiques et anxiolytiques chez les personnes atteintes de schizophrénie. En outre, le CBD a entravé la psychose expérimentale humaine et est efficace dans les rapports de cas ouverts et des études cliniques chez les patients atteints de schizophrénie avec un remarquable profil d'innocuité (19, 43).

**Le CBD s'avère efficace pour arrêter la plupart des effets du THC. Il semble posséder un profil pharmacologique similaire à celui des antipsychotiques de seconde génération (43, 44), associé cependant à moins d'effets secondaires que les antipsychotiques.**

## 2.3. Cible sérotoninergique

L'identification de la sérotonine en tant que neurotransmetteur en 1948 a été suivie rapidement par l'hypothèse selon laquelle la sérotonine serait impliquée dans la genèse de la schizophrénie (45) du fait que les hallucinogènes, comme le lysergic acid diéthylamide (LSD) et la psilocybine, sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques, en particulier des récepteurs de type 5-HT<sub>2A</sub> (18, 46). Cependant, la sérotonine agit principalement sur l'expression

des symptômes négatifs et cognitifs, donc finalement assez peu sur les symptômes positifs. De plus, tandis que dans la schizophrénie les hallucinations sont beaucoup plus souvent acoustico-verbales, les drogues hallucinogènes, au contraire, entraînent des hallucinations de nature principalement visuelle (45, 46). Dans la mesure où les hallucinogènes semblent entraîner des hallucinations de nature principalement visuelle, il a été avancé que les hallucinations visuelles puissent être davantage liées à des mécanismes sérotoninergiques, tandis que les hallucinations acoustico-verbales seraient de nature dopaminergique. De plus, il existe aussi des hallucinations visuelles, surtout observées dans les formes débutantes de schizophrénie (18, 46), ce qui pourrait laisser suggérer des anomalies sérotoninergiques plus importantes au cours de ces phases.

## 2.4. Cible acétylcholinergique

Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) sont fortement exprimés dans des structures cérébrales (particulièrement dans l'hippocampe et le cortex frontal) impliquées dans des fonctions cognitives complexes, telles que l'attention, l'apprentissage et la mémoire (4, 47). La forme la plus abondante dans le système nerveux central est le récepteur  $\alpha-4 \beta-2$ , suivie du récepteur  $\alpha-7$  (28, 37, 47). Diverses observations ont attribué un rôle particulier au récepteur nicotinique  $\alpha-7$  dans la physiopathologie de la schizophrénie (4, 28, 47-49):

- localisation du locus de susceptibilité pour l'anomalie de filtrage de l'onde P50 sur le chromosome 15q13-q14 dans une région contenant le gène codant pour la sous-unité  $\alpha-7$  du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (CHRNA7);
- la découverte d'une expression anormale des nAChR chez les patients atteints de schizophrénie;
- la nicotine, un agoniste de faible potentiel pour ces récepteurs, possède des effets positifs sur les déficits cognitifs.

Des agonistes plus puissants que la nicotine pourraient alors avoir leur place dans le traitement de la schizophrénie, notamment pour les symptômes cognitifs.

**Depuis la découverte du rôle important des récepteurs nicotiques  $\alpha-7$  dans la schizophrénie, ces derniers sont devenus une cible d'intérêt thérapeutique.**

Il a été également prouvé qu'une activité insuffisante de récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChR) pouvait

provoquer (chez les sujets sains) ou aggraver (chez les patients atteints de schizophrénie) des symptômes psychotiques et cognitifs. Ainsi, la scopolamine, un antagoniste non spécifique des mAChR, peut être à l'origine de divers symptômes psychotiques et cognitifs.

Parmi les cinq sous-types de mAChR (M1-M5), les récepteurs M1 et M4 semblent être les plus clairement impliqués dans les troubles cognitifs de la schizophrénie. Des études anatomopathologiques post-mortem chez des patients atteints de schizophrénie ont trouvé une moindre densité et donc une moindre expression des mAChR M1 et M4 dans les régions associées à des processus cognitifs, comme le lobe frontal et l'hippocampe (10, 11, 51-53).

## 2.5. Cible GABAergique

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant dans le cerveau (54, 55). Il existe trois types de récepteurs GABA (le récepteur GABAA étant le type «prédominant», GABAB et GABAC).

Des déficits du GABA ont été impliqués dans la schizophrénie (56-59). À partir de certains résultats d'études post-mortem, retrouvant une diminution de la densité des récepteurs de type GABAA dans le cortex préfrontal de patients atteints de schizophrénie, ainsi qu'une réduction de la concentration du GABA et du GAD67 (l'enzyme régulateur de la synthèse du GABA à partir de l'acide glutamique) (54, 60), l'hypothèse d'un hypofonctionnement GABAergique dans la schizophrénie fut avancée (59). Récemment, l'évaluation *in vivo* de ces déficits, particulièrement dans la population schizophrène naïve de tout traitement antipsychotique, a confirmé cette hypothèse (57).

L'hypofonctionnement GABAergique entraîne un déficit dans l'inhibition de la transmission dopaminergique mésolimbique (entraînant les symptômes positifs). De plus, une réduction de la concentration du GABA exercerait un rôle dans les troubles cognitifs fréquemment observés dans la schizophrénie (57). Il s'avérerait donc intéressant de développer des molécules à action GABAergique spécifique (60).

## 2.6. Cible histaminergique

L'histamine exerce ses effets centraux en activant principalement quatre classes de récepteurs histaminergiques (H1, H2, H3, et H4). Ces récepteurs histaminergiques

sont impliqués dans la régulation des cycles éveil-sommeil, ainsi que des processus cognitifs (la vigilance, la mémoire, l'apprentissage).

Certaines études ont rapporté une augmentation du télé-méthylhistamine, métabolite de histamine, dans le liquide cébrospinal de patients atteints de schizophrénie, en comparaison avec les sujets sains (61, 62). Étant donné que le système histaminergique est un système majeur de la cognition, son activation est pressentie comme une thérapeutique potentielle des déficits cognitifs de la schizophrénie (62). Plus spécifiquement, le récepteur histaminergique H3 semble jouer un rôle dans la schizophrénie. Des antagonistes ou agonistes inverses du récepteur H3 pourraient donc avoir un effet bénéfique sur les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie (62).

**Le système histaminergique est un système majeur de la cognition et les antagonistes ou agonistes inverses H3 sont pressentis comme thérapeutique potentielle des déficits cognitifs de la psychose schizophrénique.**

## 2.7. Inflammation

Les liens entre l'inflammation et les maladies mentales telles que dépression, trouble bipolaire ou schizophrénie émergent dès les années 1990. Une théorie de schizophrénie (i.e., le modèle de cytokine) postule des troubles des cytokines et des médiateurs inflammatoires, pouvant provenir en partie d'une exposition infectieuse. Les cytokines sont l'un des éléments les plus importants du système immunitaire qui orchestrent la réponse aux agressions infectieuses (63).

Diverses études, ainsi qu'une méta-analyse récente, ont mis en évidence une concentration excessive des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, interleukine-6 et le TNF $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (sIL-2R, le récepteur soluble de l'interleukine-2 et l'IL-1RA, l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1) dans le sang des patients atteints de schizophrénie aiguë, en comparaison avec les sujets sains (64-66). Une étude récente, utilisant le PET (Tomographie par Émission de Positons)-scan, a trouvé pour la première fois que les cellules microgliales, protégeant le cerveau contre des agents pathogènes, sont plus actives dans le cerveau de patients schizophrènes ou présentant des risques élevés de schizophrénie. Les résultats ont également montré qu'il y a une corrélation

entre le niveau d'activité des cellules microgliales et la sévérité de la pathologie chez ces individus (67). Une autre étude récente révélait que l'inflammation observée chez des patients atteints de schizophrénie ( $n = 369$ ) est associée à des déficits cognitifs plus prononcés. Chez 28,2% des patients ( $n = 104$ ), le taux de la protéine C réactive (un marqueur d'inflammation détectable par prise de sang) indiquait la présence d'une inflammation chronique. Le quotient intellectuel et le niveau de pensée abstraite (OR ajusté = 0,56, 95% CI 0,35-0,90,  $p = 0,014$ ), la mémoire ( $p = 0,026$ ) et la flexibilité mentale ( $p = 0,044$ ) de ces patients étaient inférieurs à ceux des patients sans inflammation (68). La mise en évidence d'un lien entre inflammation chronique et déficit cognitif dans la schizophrénie ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques pour améliorer la cognition des schizophrènes. Reste à clarifier si l'inflammation observée est une des causes ou une conséquence de la maladie.

## 3. Résultats d'études des molécules explorant les pistes non dopaminergiques

### 3.1. Cible glutamatergique

Il existe deux principales catégories de récepteurs glutamatergiques: les récepteurs ionotropiques du glutamate [qui regroupent les récepteurs AMPA (acide amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique), NMDA et kainate] et les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluRs), qui sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ces derniers sont classés en trois groupes différents: les récepteurs du groupe I (mGluR 1 et 5), du groupe II (mGluR 2 et 3) et du groupe III (mGluR 4, 6, 7 et 8) (36). Le **tableau 1** laisse entrevoir les candidats médicaments ciblant les récepteurs non dopaminergiques en développement clinique.

#### 3.1.1. Récepteurs ionotropiques du glutamate

##### 3.1.1.1. Agonistes du site de liaison de la glycine

Étant donné qu'un hypofonctionnement du système NMDA a pu être mis en évidence chez les patients atteints de schizophrénie, des molécules susceptibles de stimuler ce système pourraient être bénéfiques chez ces patients (15, 30). L'activation du récepteur NMDA du glutamate nécessite la présence du glutamate, ainsi que de glycine ou de D-sérine, co-agonistes endogènes du récepteur NMDA (13), dont l'origine et la contribution respectives demeurent mal

comprises (15, 22, 30). En agissant sur ces co-agonistes, on peut obtenir une stimulation NMDA.

Généralement, on peut lire dans la littérature scientifique que les molécules qui agissent sur le site de liaison de la glycine peuvent améliorer les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie lorsqu'ils sont administrés en adjuvant du traitement antipsychotique (37). Cependant, à ce jour les preuves disponibles restent encore trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions définitives. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer leur rôle exact dans le traitement de la schizophrénie. Bien que les études réalisées avec ces molécules ne montrent pas d'effet de la D-cyclosérine (un analogue de la D-sérine et un agoniste partiel du récepteur de la glycine) versus placebo dans la schizophrénie (20, 69, 70), la glycine et la D-sérine semblent être efficaces sur les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie lorsqu'elles sont associées aux AP. Une méta-analyse de 26 études ( $N = 800$ ) (71) a montré une efficacité de la glycine et de la D-sérine sur les symptômes dépressifs, supérieure à l'efficacité sur les symptômes négatifs puis sur les symptômes positifs. La D-sérine, possédant une perméabilité au niveau cérébral plus élevée, semble l'agent le plus prometteur (13), son agonisme NMDA plus complet, nécessitant de fait de plus faibles doses. L'efficacité de cette molécule est également testée en monothérapie chez des patients résistants.

**La modulation de la transmission glutamatergique via une augmentation des concentrations de glycine ou de D-sérine dans la fente synaptique peut contribuer à potentialiser la fonction du récepteur NMDA et à améliorer les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.**

#### 3.1.1.2. Inhibiteurs de la recapture de la glycine

Les inhibiteurs de la recapture de la glycine, visant à l'augmentation des concentrations de glycine dans la fente synaptique, ont également été tentés (24, 30, 72).

La sarcosine a montré une efficacité en traitement adjuvant des AP sur les symptômes positifs, négatifs, cognitifs et généraux chez les patients atteints de schizophrénie (aiguë ou chronique) (73-76). Une étude en phase III serait en cours pour les symptômes négatifs.

En 2014, Roche a annoncé des résultats décevants pour la bitopertine (RG1678) dans la schizophrénie. Deux études de

phase III (FlashLyte et DayLyte) visaient à évaluer l'efficacité de la bitopertine pour le traitement des symptômes négatifs prédominants persistants de la schizophrénie chez l'adulte. Les critères d'évaluation primaires (= le score factoriel des symptômes négatifs sur l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs de la PANSS) n'ont pas été atteints. Plus spécifiquement, l'adjonction de la bitopertine au traitement antipsychotique n'a pas réduit de façon significative les symptômes négatifs (y compris le repli social et le manque de motivation) à 24 semaines par rapport au placebo (77-79). En 2014, une autre étude de phase III pour les symptômes négatifs (SunLyte) et deux autres études de phase III (Twilyte et MoonLyte), évaluant la bitopertine pour le traitement de symptômes de la schizophrénie contrôlés de façon sous-optimale, ont été arrêtées (80). NightLyte est la seule étude en phase III encore en cours.

### 3.1.1.3. Inhibiteurs de l'oxydase d'acide aminé D

Les découvertes portant sur la dégradation de la D-sérine par la D-aminoacide-oxydase (DAAO) ont conduit à la mise au point de divers inhibiteurs de l'oxydase des acides aminés D, qui pourraient être des médicaments potentiels pour le traitement de la schizophrénie (24, 26, 27). Cependant, les inhibiteurs de la DAAO se trouvent encore dans une phase de mise au point très précoce (21, 27).

Le benzoate de sodium (essentiellement utilisé comme conservateur alimentaire) (24) est un inhibiteur de la DAAO récemment testé dans certaines études randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo (26, 81). Lane et al. ont évalué régulièrement l'efficacité, notamment par les scores à l'échelle PANSS, et l'innocuité du benzoate de sodium (1g/jour) chez 52 patients atteints de schizophrénie chronique, déjà stabilisés avec des AP depuis au moins 3 mois. Les auteurs ont constaté que ce traitement adjuvant entraîne une amélioration de 21% au score total de l'échelle PANSS et des effets importants sur certaines sous-échelles (évaluation des symptômes négatifs, évaluation du fonctionnement global, échelle de qualité de la vie, impression clinique globale). Cette amélioration est également sensible dans les subtests de neurocognition (comme la vitesse de traitement de l'information et l'apprentissage visuel). La tolérance du produit s'est révélée bonne, sans effets secondaires marqués (81). Lin et al. ont démontré que la combinaison de benzoate de sodium (1g/jour) avec l'inhibiteur de la recapture de la glycine sarcosine (2g/jour)

peut être encore plus efficace sur le fonctionnement cognitif des patients atteints de schizophrénie (26).

### 3.1.1.4. AMPA-kines

Les AMPA-kines sont une classe de composés connus pour augmenter la capacité d'attention et de vigilance et pour faciliter l'apprentissage et la mémoire (82). Elles tirent leur nom des récepteurs AMPA (acide amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) glutamatergiques avec lesquels elles interagissent fortement. Comme les récepteurs NMDA les récepteurs AMPA sont des récepteurs ionotropes activés par le glutamate. Cependant, leurs activations ne nécessitent pas la présence d'un co-agoniste. Le CX516 a été en cours d'étude comme traitement adjuvant des déficits cognitifs dans la schizophrénie. Les résultats de ces études sont contradictoires. Bien que l'administration conjointe de CX-516 et de clozapine avait un effet supérieur sur la mémoire et l'attention en comparaison avec la clozapine seule (83), une autre étude (82) n'a pas démontré une efficacité de CX-516 sur les déficits cognitifs, ni en combinaison avec la clozapine, ni avec l'olanzapine ou la rispéridone. Cependant, d'autres AMPA-kines plus puissantes sont en cours d'évaluation en monothérapie et en traitement adjuvant (25, 37).

### 3.1.1.5. Antagonistes du récepteur NMDA

La mémantine est un antagoniste non compétitif avec faible affinité du récepteur NMDA, utilisée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère (37, 84-88). L'utilisation des antagonistes du récepteur NMDA, comme la mémantine, paraît paradoxale, alors qu'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la schizophrénie. Cependant, la mémantine est un *open-channel blocker* et elle est voltage-dépendante: elle bloque, avec une cinétique rapide, le canal ionique seulement quand il est ouvert. Ces caractéristiques préservent donc la fonction physiologique des récepteurs NMDA (86, 89).

Bien qu'une méta-analyse de 4 études randomisées et contrôlées (N = 226) (71) a montré une efficacité de la mémantine sur les symptômes dépressifs et cognitifs (90, 91), les résultats des études individuelles (84, 86-89, 92-94) restent contradictoires et le nombre de sujets inclus dans ces études limité. L'association de la mémantine à la galatamine peut donner de meilleurs résultats sur les fonctions cognitives (85). En ce moment, une étude de phase III est en cours chez des

patients présentant un premier épisode psychotique.

### 3.1.1.6. Nitroprussiate de sodium

Appartenant à l'arsenal thérapeutique du cardiologue et particulièrement efficace dans la prise en charge de la crise aiguë hypertensive, le nitroprussiate de sodium est un vasodilatateur agissant sur le métabolisme de la production d'oxyde nitrique et de la guanosine monophosphate cyclique (engagée, entre autres, au cours des phénomènes de neuroplasticité), modifiant de cette manière l'hypofonctionnement NMDA (21, 95, 96). Ce vasodilatateur pourrait également modifier les systèmes dopaminergiques. Hallak et al. ont évalué l'efficacité du nitroprussiate de sodium au cours d'épisodes psychotiques aigus chez 20 patients atteints de schizophrénie dans les 5 premières années de leur maladie. Les 10 patients du groupe traitement recevaient 0,5µg/kg/min de nitroprussiate de sodium en intraveineux durant 4 heures, alors que les patients du groupe placebo recevaient du sérum glucose à 5% durant le même laps de temps. L'efficacité du traitement est apparue statistiquement significative dès la deuxième heure de traitement, pour la BPRS-18 et la sous-échelle négative de la PANSS, et s'est maintenue durant toute la durée de l'étude, jusqu'à la quatrième semaine (97). Ces résultats ont été confirmés chez des patients réfractaires (98, 99) et des patients présentant des déficits cognitifs (100). Cependant, récemment, une étude randomisée, contrôlée en double aveugle n'a trouvé aucun effet du nitroprussiate de sodium, ni sur les symptômes psychotiques, ni sur la mémoire spatiale chez des patients relativement chroniques (101).

### 3.1.2. Récepteurs métabotropiques du glutamate

#### 3.1.2.1. Agonistes des récepteurs mGLU2/3 et mGLU1/5 pré-synaptiques

Une autre piste explore les agonistes des récepteurs mGLU2/3 et mGLU1/5 pré-synaptiques, auto-récepteurs inhibiteurs de la libération du glutamate. Les agonistes mGlu2/3 (LY2140023, LY354740, LY379268 et MSG0028) diminuent le glutamate dans la fente synaptique et parviennent à bloquer les comportements induits par le phencyclidine chez les animaux, de façon comparable à la clozapine (102).

Globalement, les études chez l'humain n'ont pas montré d'effet des récepteurs mGLU2/3 pré-synaptiques sur les symptômes positifs et négatifs et le développement de ces molécules a été arrêté en phase III. Diverses études cliniques de phase II/III (103-105)

visant à déterminer l'efficacité du pomaglutad methionil (LY2140023) en monothérapie et comme traitement adjuvant de certaines formes de psychose n'avaient pas atteint les objectifs visés (i.e., améliorer les symptômes négatifs). Cependant, les données réanalysées de ces études par Kinon et al. (106) suggèrent que le pomaglutad pourrait produire une réaction statistiquement significative chez les sujets au début de leur maladie ( $\leq 3$  ans) ou auprès des patients déjà exposés à d'autres médicaments antipsychotiques. Les futures études d'efficacité peuvent identifier des sous-groupes de populations des patients, motivées avant tout par l'espoir de développer des traitements permettant d'améliorer l'évolution de la schizophrénie (106). Enfin, les études sur les agonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGLURs) de type 1 et 5 (mGLU1/5) (3) sont actuellement en cours.

**L'amélioration de la neurotransmission NMDA est considérée comme une possible innovation thérapeutique. À ce jour, diverses études dans cette voie ont montré une efficacité certaine, mais limitée, sur les symptômes positifs et négatifs, ainsi que dans la cognition.**

### 3.2. Cible cannabinoïque

#### 3.2.1. Cannabidiol

Lorsque le cannabis contient une teneur élevée en CBD, il est associé à des degrés beaucoup plus faibles de symptômes positifs (délires et hallucinations), ce qui indique un rôle possible antipsychotique du CBD (19). Cela suggère que les souches de cannabis contenant du CBD, en plus du THC, peuvent avoir un effet protecteur contre les symptômes de type psychotique induits par le THC seul. De plus, les études montreraient que les effets du CBD limiteraient les effets du THC sur la cognition (19). Deux études de Morgan et al. ont démontré que les hallucinations et délires étaient moins fréquents chez les utilisateurs réguliers de cannabis, par rapport aux patients avec du THC seul. De plus, une différence a été retrouvée pour le facteur anhédonie avec des scores significativement ( $p = 0,035$ ) plus faibles pour le groupe THC et CBD par rapport au groupe THC seul (107, 108). Cinq études seulement ont été publiées dans lesquelles des patients psychotiques ont été traités avec le CBD (19). Le premier cas clinique de schizophrénie traité avec le CBD (jusqu'à 1.500mg/jour, pendant 26 jours) a été celui d'une jeune femme de 19 ans. Les scores de la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*)

ont montré une nette amélioration de la jeune femme, équivalente à celle observée avec l'halopéridol (44, 109). Lors d'une étude de Zuardi et al. (110), 3 patients atteints de schizophrénie résistante ont été traités avec le CBD (jusqu'à 1.280mg/jour) pendant 30 jours. L'amélioration due au CBD a été modérée chez 1 patient mais très légère chez les 2 autres. Plus récemment, lors d'une étude clinique avec 42 patients atteints de schizophrénie aiguë, le CBD a montré un pouvoir thérapeutique tout à fait comparable avec celui de l'amisulpride. Leweke et al. (111) ont montré que le CBD réduit de manière significative les symptômes psychopathologiques. La moitié des patients a reçu par voie orale 800mg de CBD quotidiennement, pendant 4 semaines. L'autre moitié a pris, en double aveugle, le traitement standard, l'amisulpride (800mg/jour). Les deux traitements conduisaient à une amélioration clinique certaine, mais le CBD présentait moins d'effets secondaires (prise de poids, hyperprolactinémie, symptômes extrapyramidaux). De plus, pendant le traitement à base de CBD, il a été observé une augmentation des niveaux d'anandamide dans le sang, l'anandamide étant un des deux principaux endocannabinoïdes produits par le corps humain (112). Plus spécifiquement, le CBD a un effet suppressif sur l'enzyme FAAH (hydrolase d'amide d'acide gras) qui est responsable de la décomposition et de la destruction de l'anandamide (43). Les résultats de cette étude suggèrent donc que la désactivation de l'inhibition de l'anandamide pourrait contribuer aux effets antipsychotiques du CBD, ce qui ouvre de larges perspectives, surtout en ce qui concerne le traitement de la schizophrénie (111). Le CBD interagit avec d'autres récepteurs (le récepteur de sérotonine 5-HT1A et les récepteurs ionotropiques activés par des molécules de la famille des V – vanilloïdes, TRPV-1) et pourrait de cette façon renforcer potentiellement ses effets antipsychotiques (43).

Malgré le fait que le CBD se montre prometteur comme traitement, ses mécanismes d'action sont loin d'être totalement clarifiés (113). De plus, l'évidence pour l'efficacité du CBD dans la prise en charge de la schizophrénie reste limitée (114), et l'élaboration des protocoles d'administration standard est complexe. Une des difficultés majeures rencontrées réside dans le dosage correct du CBD. La biodisponibilité est très variable d'une personne à l'autre. En outre, si on se réfère aux études menées chez les animaux, le dosage thérapeutique présente une fenêtre très étroite: un dosage spécifique cas par cas serait quasi requis. Une perspective pour les

recherches futures passerait donc par la synthèse d'un composé similaire au CBD possédant les mêmes pouvoirs thérapeutiques et la même tolérabilité, mais doté d'un spectre d'action plus large et d'un dosage plus aisément définissable (44).

**Diverses études défendent l'idée d'une future option thérapeutique du cannabidiol dans la psychose en général et dans la schizophrénie en particulier.**

#### 3.2.2. Inhibiteurs de la recapture de l'anandamide

La communauté scientifique espérait que le rimonabant (SR161716A), un antagoniste CB1, agisse comme antipsychotique, en dépit de son absence d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2. Pourtant, en étude clinique de phase II, le rimonabant ne s'est pas révélé supérieur au placebo dans le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (115). L'échec clinique du rimonabant ne met pas fin à l'espoir du développement d'une médication antipsychotique agissant sur le système des cannabinoïdes. Il existe en effet d'autres moyens d'intervention sur ce système, autres que le blocage des récepteurs CB1. Après l'échec clinique du rimonabant, la recherche se tournait vers les inhibiteurs de la recapture de l'anandamide, le cannabinoïde endogène le mieux connu, et de l'arachidonoylglycérole (2-AG) enzyme. Se servant du modèle animal de la schizophrénie, Matricon et al. (116) ont démontré que la substance URB597, qui inhibe la dégradation de l'anandamide, atténue le retrait social induit par la phencyclidine.

### 3.3. Cible sérotoninergique

#### 3.3.1. Agonistes inverses\* des récepteurs 5-HT2A

La pimavansérine est un agoniste inverse du récepteur 5-HT2A. Elle est dénuée d'effet dopaminergique, ce qui suggère qu'elle pourrait ne pas provoquer d'effets indésirables liés à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 (3, 117). Lors d'une étude de phase II, la pimavansérine a été testée en combinaison avec d'autres antipsychotiques (l'halopéridol et la rispéridone). La coprescription de la pimavansérine avec ces médicaments réduit les effets secondaires (la prise de poids et l'hyperprolactinémie de la rispéridone et les symptômes extrapyramidaux de l'halopéridol). Elle a permis aux patients sous rispéridone (mais non sous halopéridol) de diminuer la dose de cet antipsychotique (2mg de rispéridone au lieu de 6mg) (118).

### 3.3.2. Agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>

Une activité insuffisante du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> pourrait jouer un rôle dans les troubles psychotiques. De plus, l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> contribue à la prise de poids fréquemment observée avec l'olanzapine et la clozapine (3, 8, 119). Shen et al., dans une étude de phase II, ont démontré que la vabicasérine (200mg/jour), un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>2C</sub>, possède des propriétés antipsychotiques et est efficace pour le traitement des symptômes négatifs (120-122). Cependant, la phase II d'une autre étude chez des patients atteints de schizophrénie dans laquelle la vabicasérine n'était pas plus efficace que le placebo a été suspendue (3).

### 3.3.3. Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

L'ondansétron et le granisétron sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub>, utilisés traditionnellement dans le contrôle des nausées et des vomissements post-opératoires ou induits par les chimiothérapies anticancéreuses. Le tropisétron (ICS 205-930) a une action équivalente mais est également un antagoniste des récepteurs nicotiques  $\alpha$ -7 (4, 21, 47, 123-126).

Diverses études ont démontré qu'en traitement adjuvant, le tropisétron et l'ondansétron peuvent améliorer les altérations du filtrage sensoriel auditif P50 et (certains) déficits neurocognitifs (123, 127-136) chez les patients atteints de schizophrénie. Le granisétron possède une durée d'action plus longue, ainsi qu'un profil d'effets secondaires plus favorable que les autres antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub>. En association avec la rispéridone, le granisétron semble être efficace pour réduire des symptômes négatifs chez des patients atteints de schizophrénie stables, par rapport au placebo (136). Cependant, comme déjà mentionné ci-dessus, l'antagonisme spécifique des récepteurs sérotoninergiques ne semble pas suffisant pour entraîner un effet antipsychotique.

### 3.3.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine + antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> et des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>

La lumatépérone (ITI-007, ITI-722) présente un profil pharmacologique particulier et différent de tous les autres antipsychotiques disponibles. Cette molécule est un antagoniste puissant des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> (elle possède une affinité 60 fois plus grande pour les récepteurs

5-HT<sub>2A</sub> que pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>), un agoniste partiel presynaptique et un antagoniste post-synaptique des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> avec une sélectivité mésolimbique et mésocorticale, et un modulateur glutamatergique. Cette approche dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique permet d'espérer de bons résultats sur les symptômes positifs et négatifs, ainsi que sur les troubles cognitifs. En outre, un mécanisme d'inhibition de la recapture de la sérotonine peut induire un effet antidépresseur. Enfin, cet antipsychotique entraîne moins d'effets secondaires métaboliques (prise de poids, insuline, glucose, triglycérides, cholestérol total, LDL cholestérol, prolactine) ou extrapyramidaux que la rispéridone (137-142).

Bien que la lumatépérone a franchi la première des deux étapes de phase III dans le cadre du traitement de la schizophrénie, Intra-Cellular Therapies a annoncé en septembre 2016 des résultats décevants pour cette molécule dans la prise en charge de la schizophrénie. Lors de la deuxième étude de phase III (étude 302), évaluant la lumatépérone pour le traitement des symptômes de la schizophrénie aiguë chez l'adulte, le critère d'évaluation primaire (= le score total sur l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs ou PANSS) n'a pas été atteint. Cependant, le taux de réponse au placebo dans cette étude était plus élevé, en comparaison avec les autres études de phase II et III. Dans la première étude de phase III (Study 301, 6 semaines, n = 696), la lumatépérone 60mg/jour s'avérait plus efficace que le placebo sur les symptômes positifs, négatifs et dépressifs et plus efficace sur les symptômes négatifs par rapport à la rispéridone 4mg/jour. La tolérance du traitement aux deux doses (60 et 120mg/jour) était bonne, avec notamment des effets indésirables comparables au placebo à la dose de 60mg/jour (mais avec plus de somnolence en comparaison avec la dose de 120mg/jour). Une autre étude en phase III serait en cours pour les symptômes négatifs.

### 3.4. Cible acétylcholinergique

#### 3.4.1. Agonistes nicotiques

##### 3.4.1.1. Encénicline (EVP-6124 ou MT-4666)

L'encénicline (EVP-6124 ou MT-4666) est un agoniste sélectif du récepteur nicotinique à l'acétylcholine  $\alpha$ -7, en développement pour augmenter la transmission cholinergique et améliorer les fonctions cognitives (3). Diverses études en phase I et II chez des patients sains (143) et

des patients atteints de schizophrénie (143, 144) ont démontré des effets cliniquement et statistiquement significatifs de l'encénicline sur la cognition globale, les symptômes négatifs et le fonctionnement global. Les effets secondaires les plus généralement enregistrés étaient des maux de tête, nausées et nasopharyngites (144). Cette molécule est actuellement en phase III (49, 125). Selon une revue récente (3) l'encénicline est le premier candidat-médicament pour le traitement des symptômes cognitifs. Cependant, après la mise en évidence des effets secondaires gastro-intestinaux graves chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le FDA a décidé de placer une de ces études en phase III sur «hold» (3).

##### 3.4.1.2. 3-(2,4-diméthoxybenzylidène)anabaséine (DMXB-A ou GTS-21)

La DMXB-A ou GTS-21 est un dérivé de l'anabaséine, une molécule détectée dans la némertine (un ver du Pacifique), développée pour le traitement des troubles de la cognition dans la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie. Bien qu'une étude de phase I (145) chez 12 patients atteints de schizophrénie a montré une action positive de la DMXB-A sur les troubles cognitifs (et ce à la dose de 75mg, le double dose de 150mg n'a pas démontré d'effets supérieurs), par rapport au placebo, dans une étude clinique plus large (n = 31) et plus longue (4 semaines) de phase II (146), les tests sur la cognition n'ont pas démontré d'effets significatifs de la drogue aux 2 dosages, par rapport au placebo (28). Une réanalyse de ces résultats (pour corriger les effets d'apprentissage) révélait que la molécule possède un effet significatif dans certains domaines seulement (attention, vigilance et mémorisation de travaux) (49). Cependant, les résultats de la SANS (*Assessment of Negative Symptoms*) ont montré des effets significatifs sur les symptômes négatifs. Tregellas et al. ont constaté que la DMXB-A (75 et 150mg b.i.d.) peut modifier l'activité du réseau cérébral du mode par défaut (un ensemble de régions cérébrales interconnectées, comprenant le lobe temporal médial, le lobe préfrontal médial, le cortex cingulaire postérieur, le cunéus/précunéus, et le lobe pariétal inférieur) chez les patients atteints de schizophrénie (147). D'autres études sont encore en cours (125).

##### 3.4.1.3. Bradanicline (TC-5619)

La bradanicline (TC-5619) est un agoniste avec une haute affinité pour le récepteur  $\alpha$ -7. Lieberman et al., dans une étude randomisée de phase II de 12 semaines chez des patients atteints de schizophrénie, ont

démonstré statistiquement la supériorité significative de TC-5619, par rapport au placebo, sur les fonctions exécutives et la mémoire de travail (mais pas sur les autres domaines de cognition) chez les utilisateurs de tabac, ainsi que sur les symptômes négatifs (148). Cependant, récemment, une autre étude de phase II, plus large et de plus longue durée (24 semaines), n'a montré aucun effet du TC-5619 sur les symptômes cognitifs, ni sur les symptômes négatifs (149).

#### 3.4.1.4. *ABT-126 et AQW051*

D'autres pistes de molécules visent à traiter les problèmes de cognition et symptômes négatifs. Quatre études en phase II avec l'ABT-126, se fixant comme but l'amélioration du fonctionnement cognitif chez les patients atteints de schizophrénie, ont été effectuées (4). Récemment, les premiers résultats ont été publiés. Après 24 semaines, le traitement en adjuvant de l'ABT-126 ne semblait pas avoir un effet statistiquement significatif, ni sur la cognition, ni sur les symptômes négatifs (150, 151). À ce jour, les résultats des études en phase II concernant l'AQW-051 n'ont pas été publiés.

**Des données précliniques et cliniques suggèrent que les agonistes de la sous-unité  $\alpha-7$  des récepteurs nicotiques peuvent améliorer les fonctions cognitives et les symptômes négatifs (49, 125).**

#### 3.4.2. *Agonistes muscariniques*

Les mAChR ont une action directe dans les processus cognitifs, mais également indirecte par la régulation de la transmission dopaminergique ou glutamatergique.

##### 3.4.2.1. *N-desméthylclozapine*

La N-desméthylclozapine, le métabolite de la clozapine, exerce un effet agoniste sur le récepteur M1, capable de potentialiser le fonctionnement du récepteur glutamatergique NMDA hippocampique (11). Cependant, on a découvert que la N-desméthylclozapine agit comme un antagoniste du récepteur M1 dans le cortex humain (152).

##### 3.4.2.2. *Xanoméline*

Bien qu'une étude de phase II a démontré que la xanoméline, un agoniste M1 non sélectif qui se lie également aux récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A, exerce des effets antipsychotiques sur les symptômes positifs et cognitifs (10, 11, 52, 153), aucune autre étude clinique avec la xanoméline n'a été effectuée chez les patients atteints de schizophrénie, en raison de la survenue d'effets indésirables gastrointestinaux

importants chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (9, 11, 52). Selon certains auteurs (9) des études plus larges chez les patients atteints de schizophrénie sont nécessaires pour mieux délimiter la nature et le degré d'amélioration des symptômes négatifs et cognitifs, mais aussi pour déterminer la tolérance à ce type de médicament pour ces patients. Récemment, une étude de phase I a démontré que la xanoméline en combinaison avec le chlorure de trospium, un antagoniste des mAChR, pourrait réduire les effets indésirables cholinergiques de 46% (52). En 2017, on va initier une étude de phase II afin de tester cette combinaison chez les patients atteints de schizophrénie, ainsi qu'au près des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

**Les résultats positifs de diverses études suggèrent que les actions sur les récepteurs muscariniques peuvent avoir leur place dans les approches thérapeutiques de la schizophrénie.**

#### 3.4.3. *Modulateurs allostériques positifs (MAP) des récepteurs nicotiques et muscariniques de l'acétylcholine*

Les agonistes des nAChR  $\alpha-7$  provoquent une désensibilisation trop rapide du récepteur. Le fait que les sites orthostériques des cinq sous-types des récepteurs muscariniques sont très homogènes pose également un problème. Les modulateurs allostériques (MAP) pourraient s'avérer être une solution pharmacologique potentielle de ces deux problèmes. Les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiques ou muscariniques de l'acétylcholine ne se fixent pas directement au récepteur de l'acétylcholine, mais agissent sur un autre site de ce récepteur en modifiant la sensibilité du récepteur vis-à-vis de l'acétylcholine. Les modulateurs allostériques peuvent être positifs ou négatifs. Ils sont dits positifs lorsqu'ils potentialisent l'effet des agonistes sur les récepteurs (donc augmentent l'affinité du récepteur pour l'acétylcholine) et négatifs s'ils produisent l'effet inverse (donc diminuent l'affinité du récepteur pour l'acétylcholine) (4, 9, 10, 28, 47, 125). Sachant que les patients atteints de schizophrénie ont tendance à beaucoup fumer, les MAP ont aussi l'avantage d'être sans interaction avec la nicotine au niveau des récepteurs et ils maximisent de cette manière leur potentiel thérapeutique (28).

Bien qu'on ait trouvé des résultats positifs sur la cognition, ainsi qu'une amélioration des déficits du filtrage sensoriel dans des modèles animaux avec le MAP du nAChR

JNJ-39393406, il n'améliorait pas significativement les déficits P50 chez les patients atteints de schizophrénie (154). Une étude de phase I avec l'AVL-3288 est encore en cours (4). Entretemps, divers nouveaux MAP des nAChR (NS-1738, PNU-120596, A-867744 et JNJ-1930942) et des mAChR (BQCA, PQCA, VU-0467154, VU-1052100) sont développés (9, 28, 155-161).

#### 3.4.4. *Inhibiteurs d'acétylcholinestérase*

Certaines études ont utilisé des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, l'enzyme responsable de la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine, dans le but d'améliorer les fonctions cognitives dans la schizophrénie. La galantamine, un médicament indiqué dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, est un inhibiteur d'acétylcholinestérase ainsi qu'un modulateur allostérique des nAChR. Théoriquement, cette deuxième action doit amplifier les actions de la galantamine comme inhibiteur d'acétylcholinestérase (37, 162-166). Cependant, les résultats demeurent contradictoires lorsque la galantamine est employée comme traitement des déficits cognitifs dans la schizophrénie. Bien que diverses études révélaient des résultats significatifs (165, 167-169), d'autres études ne montraient pas d'effet du traitement (163, 164, 166). L'efficacité de la galantamine dans le traitement des déficits cognitifs dans la schizophrénie reste donc à clarifier.

#### 3.5. *Cible GABAergique*

##### 3.5.1. *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines ont une affinité pour les récepteurs GABAA et agissent comme des agonistes complets sur ces récepteurs. Par rapport aux antipsychotiques, les benzodiazépines sont toutefois inefficaces contre les symptômes psychotiques. De plus, l'ajout d'une benzodiazépine à l'antipsychotique n'augmenterait pas l'efficacité antipsychotique dans la prise en charge des psychoses schizophréniques, selon une méta-analyse récente (170).

##### 3.5.2. *BL-1020 et MK-0777*

Le BL-1020 a été conçu pour agir simultanément sur l'hyperactivité dopaminergique et l'hypoactivité GABAergique. Les résultats d'une étude de phase II de 6 semaines montrent que le BL-1020 20-30mg a des effets procognitifs significatifs, comparé au placebo et à la rispéridone 2-8mg (171). Bien que Lewis et al. (172) ont trouvé que l'agoniste sélectif des récepteurs GABAA  $\alpha 2/\alpha 3$  MK-0777 a démontré une efficacité

modérée contre les symptômes cognitifs de la schizophrénie, Buchanan et al. (54) n'ont pas confirmé ces résultats. Plus récemment, il a été montré que la sous-unité  $\alpha 5$  des récepteurs GABAA jouerait un rôle clé dans la modulation de la cognition. La sous-unité  $\alpha 5$  des récepteurs GABAA est principalement exprimée dans les régions limbiques, particulièrement l'hippocampe, et le cortex préfrontal (60). Des recherches visant l'obtention de molécules agissant spécifiquement sur les récepteurs GABAA contenant les sous-unités  $\alpha 5$  sont en cours.

### 3.6. Cible histaminergique

Les antagonistes des récepteurs H3 pourraient avoir un effet bénéfique sur les aspects cognitifs par une amélioration, soit indirectement au niveau de la vigilance, à savoir un éveil prolongé et un EEG amélioré (qui se traduit par une suppression des ondes lentes et une augmentation des rythmes rapides); soit directement au niveau de processus cognitifs spécifiques (par exemple, apprentissage et mémoire) en augmentant la transmission dopaminergique, norépinéphrique ou cholinergique, également sous le contrôle des récepteurs H3 (61, 173, 174). Bien que certains résultats précliniques ont montré l'importance de l'activation du système histaminergique dans le traitement des déficits cognitifs rencontrés dans la schizophrénie, diverses études cliniques de phase II (61, 173, 174) n'avaient pas atteint les objectifs visés (i.e., améliorer les symptômes cognitifs).

### 3.7. Inflammation

#### 3.7.1. Rétrovirus endogènes humains (HERVs)

La voie des rétrovirus endogènes humains (HERVs) constitue un mécanisme possible d'exploration étiopathogénique des troubles psychotiques majeurs et une voie thérapeutique nouvelle.

Les HERVs sont des composants du génome humain qui représentent environ 8% de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) chromosomique (139, 175). Depuis plus d'une décennie, des études successives ont montré qu'une famille spécifique de HERVs, HERV-W, a été associée à la schizophrénie (175). L'activation des HERVs, à l'occasion d'infections par des parasites ou des virus (p. ex. le virus influenza ou le parasite *Toxoplasma gondii*), déclenche une cascade pro-inflammatoire et neurotoxique. Une fois activée, l'expression HERV-W peut être à l'origine de la production d'une protéine d'enveloppe (HERV-W Env) aux propriétés pro-inflammatoires et cyto-

pathogènes via une très haute affinité pour les récepteurs CD14 et le *toll-like* récepteur 4 (TLR4). Différentes études ont aussi montré un effet potentiel de HERV-W Env sur le développement et le fonctionnement neuronal, via la dérégulation de neurorécepteurs (NMDA/DRD3) ou de facteurs neurotrophiques comme le BDNF (139, 175, 176).

L'utilisation d'anticorps spécifiques neutralisant la production de la HERV-W Env est donc une cible thérapeutique innovante pour la schizophrénie. L'existence d'anticorps neutralisant cette toxine endogène, dont une IgG4 humanisée, actuellement développée en phase II d'études cliniques pour d'autres pathologies neuro-inflammatoires (177, 178), suggère que des études précliniques sont nécessaires pour étayer des stratégies de traitement spécifiques analogues (179).

#### 3.7.2. Vitamines

La vitamine D exerce un rôle fondamental dans le développement et le fonctionnement du système nerveux central, mais également sur le système immunitaire (180). Des travaux récents suggèrent l'implication de perturbations de la vitamine D dans un grand nombre de troubles psychiatriques majeurs, y compris la schizophrénie et le trouble bipolaire (21, 139, 181-183) (les patients atteints de schizophrénie ont également tendance à avoir une carence en vitamine B, C et E).

Une méta-analyse des études observationnelles (183) tend à démontrer que 65,3% (95%IC: 46,4%-84,2%) des patients atteints de schizophrénie étaient déficitaires en vitamine D tout en possédant des niveaux de vitamine D significativement plus bas que les témoins: la différence s'élevait en moyenne à 5,91 ng/ml (95%IC: -10,68, -1,14). De plus, les personnes déficitaires en vitamine D étaient 2,16 fois (95%IC: 1,32, 3,56) plus souvent atteintes de schizophrénie que celles qui possédaient des taux suffisants. Ce déficit semble être fortement associé avec les symptômes négatifs et dépressifs (184, 185). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette association: la tendance des patients atteints de schizophrénie à passer moins de temps à l'extérieur, la consommation de médicaments antipsychotiques pourrait interagir avec la production de vitamine D dans la peau et, enfin, chez le rat, un déficit en vitamine D pendant la gestation affecte le métabolisme de la dopamine dans le cerveau fœtal en développement.

Certaines études ont trouvé que la

supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie réduit le risque de schizophrénie. Une étude finlandaise de cohorte (n = 9.000) démontre l'intérêt d'une supplémentation journalière en vitamine D d'au moins 2.000UI durant la première année chez les garçons. Elle procure une réduction de 77% (RR = 0,23, 95% IC: 0,06-0,95) du risque de schizophrénie, en comparaison avec les membres de la cohorte ayant reçu moins de 2.000UI (186). Une étude de Dealberto n'a pas trouvé d'effet d'une supplémentation journalière en vitamine D de 1.000UI sur les «symptômes psychiatriques» chez des patients atteints d'une psychose aiguë (187).

Un élément nutritif essentiel, l'acide folique, est exigé pour la synthèse de l'ADN et des neurotransmetteurs et joue un rôle dans le contrôle de l'expression du gène. Le transport de folate au système nerveux central empêche l'accumulation d'homocystéine et délivre des unités de carbone pour des réactions de méthyl-transfert et la synthèse des purines. La guanosine dérivée de la tétrahydrobioptérine agit comme cofacteur commun pour les enzymes produisant la dopamine, la sérotonine et l'oxyde nitrique. Une étude américaine réalisée sur 140 patients atteints de schizophrénie, âgés de 18 à 68 ans, a montré qu'une supplémentation en acide folique, à raison de 2mg par jour, et en vitamine B12 permettait une diminution sensible des symptômes liés à la schizophrénie. Selon ces recherches, il a été constaté, après quatre mois de consommation d'acide folique et de vitamine B12, «une amélioration significative des symptômes négatifs» de la schizophrénie, comparativement au groupe de patients sous placebo. Mais l'étude précise que, s'agissant des folates, cet effet bénéfique n'est observé que chez les patients porteurs de mutations spécifiques du gène FOLH1 (188).

#### 3.7.3. Acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés, contribuant au développement du cerveau tout en possédant des propriétés anti-inflammatoires (189). Ils interagissent avec les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques (190). Diverses études ont démontré la diminution des concentrations en acides gras oméga-3 dans les membranes des érythrocytes et neurones des patients atteints de schizophrénie (21, 189).

Bien que certaines études suggèrent que la prise d'un supplément alimentaire à base d'acides gras oméga-3 pourrait

s'avérer être positive sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, différentes revues récentes (189, 191-194) infirment ces résultats. Une révision de la revue Cochrane (8 études de 6 à 16 semaines, incluant 517 patients) examinait les études contrôlées randomisées portant sur l'utilisation d'oméga-3 en adjuvant ou en monothérapie dans la schizophrénie ou le trouble schizo-affectif. La majorité des études comparaient deux types d'acides gras oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), à un placebo chez des patients atteints de schizophrénie stables. Si certaines études mentionnaient une certaine amélioration du fonctionnement général et de l'état mental, celle-ci n'atteignait pas un niveau statistiquement significatif. De plus, à la fin de l'étude la plus longue (4 mois), aucune différence entre les deux groupes n'était observée. L'utilisation d'acides gras polyinsaturés oméga-3 dans la schizophrénie reste donc expérimentale et les résultats limités soulignent la nécessité de mener des études plus longues et plus larges (195). Cependant, selon une étude de suivi, publiée en 2015 dans la revue scientifique *Nature Communications* (190, 196, 197), une supplémentation en oméga-3 pourrait réduire sensiblement le risque de développer une schizophrénie chez des jeunes à risque. Dans cette étude, les chercheurs ont donné des compléments alimentaires à base d'oméga-3 (i.e., 700mg de l'EPA et 480mg de DHA par jour) pendant 12 semaines à un groupe de 41 personnes âgées de 13 à 25 ans, considérées comme ayant un haut risque de développer des psychoses. Après un suivi de plus de 6,7 ans et en les comparant à un groupe témoin de 40 jeunes du même âge et présentant les mêmes risques, mais qui avaient reçu un placebo, les chercheurs ont montré que seulement 9,8% (4/41) des jeunes du premier groupe avaient développé une schizophrénie au cours des sept années suivantes, contre 40% (16/40) de ceux du deuxième groupe. La maladie est de surcroît apparue globalement plus tôt dans le groupe placebo ( $p = 0,002$ ) qui a également présenté un plus grand nombre d'autres pathologies mentales au cours de la période étudiée (82,9% ou 29/35 versus 52,9% ou 18/34,  $p = 0,008$ ).

#### 3.7.4. Médicaments anti-inflammatoires

De l'hypothèse inflammatoire de la schizophrénie découlent l'utilisation et l'étude de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tel l'acide acétylsalicylique, communément appelé «aspirine», et le célécoxib (utilisé essentiellement dans

le traitement symptomatique d'affections rhumatismales) (198), ainsi que d'autres médicaments anti-inflammatoires en tant que traitement adjuvant chez les patients atteints de schizophrénie. Une méta-analyse de Sommer et al. (199), colligeant les données de 26 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, fournit des preuves significatives que certains anti-inflammatoires sont susceptibles d'améliorer les symptômes de patients atteints de schizophrénie. En particulier, l'aspirine, l'estrogène (chez les femmes) et l'antioxydant commun N-acétylcystéine font montre de résultats prometteurs. D'autres médicaments anti-inflammatoires, y compris le célécoxib, la minocycline (antibiotique à propriété anti-inflammatoire et neuroprotective), le davunetide (NAP, AL-108) (peptide dérivé de protéine dépendant de l'activité neuroprotectrice) (200) et les acides gras n'ont montré aucun effet significatif (199). Bien que la piste des anti-inflammatoires semble prometteuse, l'amélioration des symptômes détectée au sein de ces études reste minime, telle que revue dans une autre méta-analyse sur l'efficacité des médications AINS, administrées en tant qu'agents adjuvants au traitement antipsychotique (201). De plus, bien que les résultats positifs démontrés avec l'acide acétylsalicylique sont statistiquement significatifs (202, 203), certains auteurs (204, 205) font toutefois remarquer qu'ils n'atteignent pas un degré cliniquement décelable.

#### 4. NbN: Une nouvelle nomenclature basée sur les neurosciences

Une psychiatrie capable un jour d'annexer le point où les avancées en pathophysiologie et en neuropharmacologie contribueraient à la découverte de nouvelles molécules effectives tirerait avantage à recourir à une nomenclature plus explicite basée sur l'effet pharmacologique des molécules.

En 2014, des neuropharmacologues européens (ECNP, *European College of Neuro-psychopharmacology*), américains (ACNP, *American College of Neuropsychopharmacology*), asiatiques (AsCNP, *Asian College of Neuropsychopharmacology*) et de toutes nationalités (CINP, *International College of Neuropsychopharmacology*; IUPHAR, *International Union of Pharmacology*) ont rendu public une nouvelle nomenclature des psychotropes, dite «NbN» (*Neuroscience based Nomenclature*) (206-208). Selon eux, la nomenclature actuelle ne reflète pas la clinique contemporaine, ni la connaissance scientifique (207, 209, 210). Tandis qu'ils

affichent ainsi clairement leur volonté de jeter un lien entre dénomination des molécules et leurs modes d'action.

La «NbN» se base non plus sur des indications tel qu'actuellement (e.g., antidépresseurs, AP, anxiolytiques, hypnotiques, stabilisateurs de l'humeur, stimulants), mais sur l'effet pharmacologique (208). Prenant l'exemple de la quétiapine: par son action sur le récepteur D2, la quétiapine améliore les symptômes de la schizophrénie. Tout en exerçant une action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT1A et l'inhibition de la recapture de la noradrénaline il en ressort un effet thymorégulateur et antidépresseur. Ainsi, l'appellation ASG – classification actuelle de la quétiapine – n'alloue pas la possibilité de présumer de ses effets pharmacologiques. En fait le terme «ASG» ne traduirait qu'insuffisamment la clinique inhérente à la molécule. Selon le Dr Zohar, responsable du projet international de nomenclature, «dire à un patient qu'on le traite avec un ASG, c'est du marketing, pas de la science» (208, 210).

Cette nouvelle nomenclature téléchargeable gratuitement sous forme d'application sur Google Play et Mac Apple Store (206, 208) est automatiquement mise à jour deux fois par an (en mai et septembre) pour implémenter les nouvelles molécules issues de la recherche ainsi que leurs classifications et leurs utilisations\*\*. Chaque psychotrope est défini selon les axes suivants: le nom, la cible pharmacologique, le mode d'action, les indications approuvées, l'efficacité et les effets secondaires, la terminologie ancienne (afin d'établir le lien entre les deux), et le mécanisme neurobiologique (206, 208, 210).

#### 5. Discussion

##### 5.1. Des données contradictoires?

La diminution de la transmission glutamatergique pourrait être responsable d'une partie des signes cliniques observés chez les patients atteints de schizophrénie. Les molécules modulant ce système pourraient contribuer à l'amélioration de leur symptomatologie en adjuvant du traitement antipsychotique anti-dopaminergique classique. L'on compte en effet de nombreux candidats médicaments en développement clinique ciblant les récepteurs NMDA glutamatergiques. Dans le cadre du système cannabinoïde, le CBD se montre étonnamment prometteur, si l'on considère l'effet inducteur psychotique que possède le THC moléculairement fort proche.

Le CBD requiert cependant la synthèse d'un composé similaire, d'un usage posologique plus aisé. Autre voie d'approche prometteuse: l'inhibition de la dégradation de l'anandamide. Enfin, la neuromodulation du système sérotoninergique contrôle principalement l'expression des symptômes négatifs et cognitifs, peu les symptômes positifs.

Assistons-nous à un éparpillement des données? Ne peut-on pas tenter de rassembler ces diverses pièces d'un puzzle qui implique aussi la cible acétylcholinergique GABAergique, la cible histaminergique et des facteurs inflammatoires? Autant d'éléments qui apparaissent comme disparates, fort éloignés d'une théorie dopaminergique uniciste.

### 5.2. L'analogie avec le modèle historique de la tuberculose

Avançons prudemment qu'au fil des connaissances actuelles, il est trop tôt encore pour tirer une conclusion définitive. Référons-nous, par exemple, à l'histoire de la tuberculose. Elle aussi, à l'instar de la schizophrénie, revêtait des formes cliniques bien différentes: la tuberculose miliaire, pulmonaire ostéo-articulaire, digestive, ganglionnaire uro-génitale, cutanée, et méningée. Selon les localisations du foyer infectieux, elles étaient perçues comme des pathologies cliniquement distinctes.

En 1839, Schönlein rassemble en une description unifiée les manifestations cliniques disparates de la maladie. Robert Koch met ensuite en évidence le bacille tuberculeux, à l'origine d'une seule et même pathologie. Ainsi, les différentes formes cliniques de la schizophrénie pourraient-elles connaître une source unique? L'analogie pourrait même se voir développée jusqu'au contexte de pauvreté aussi bien invoqué dans l'étiopathogénie de la schizophrénie que celle de la tuberculose. Quant au mode de prise en charge, il reflète l'époque d'un même placement des patients en asile, lieu d'éloignement et de soins à l'image du sanatorium. À ceci près qu'à l'heure actuelle, les sanatoriums sont bel et bien démantelés depuis des lustres tandis que nos asiles existent toujours dans nos réseaux de soin!

Fermons cette parenthèse historique pour considérer la vraisemblance de la présumption suivante: chaque forme de la pathologie schizophrénique dépend d'une dysfonction située à plusieurs niveaux de la transmission cellulaire. Chacune des protéines dépend elle-même de séquences

des acides aminés essentiels générées sous contrôle génétique. Elles sont constitutives de chaînes de transmission complexes. À titre exemplatif, examinons la complexité de la transmission de la cascade post-synaptique relative aux cibles évoquées dans notre article: les récepteurs ionotropes et métabotropes.

### 5.3. Structure et mode de transmission des récepteurs ionotropes et métabotropes

Les récepteurs ionotropes sont constitués le plus souvent de 5 sous-unités protéiques distinctes, tandis que les récepteurs métabotropes consistent en une seule protéine transmembranaire. La liaison du neurotransmetteur sur le récepteur entraîne l'activation de la protéine G, c'est-à-dire la liaison du GTP à la sous-unité  $\alpha$  au niveau du domaine intracellulaire des récepteurs métabotropes. La protéine G activée se dissocie alors du récepteur: la sous-unité  $\alpha$ -GTP ou le complexe  $\beta$ - $\gamma$  vont pouvoir agir directement sur les «effecteurs». Ceux-ci sont soit des canaux ioniques directement sensibles aux protéines G, soit d'autres protéines effectrices, qui vont à leur tour modifier directement ou indirectement la conductance des canaux ioniques. Ces protéines effectrices sont souvent des enzymes comme l'adényl cyclase, les phospholipases... à l'origine d'étapes métaboliques intermédiaires responsables de toute une variété de réponses post-synaptiques. Les molécules synthétisées par ces enzymes sont appelées seconds messagers. Les seconds messagers peuvent activer d'autres enzymes, capables elles-mêmes de réguler le fonctionnement des canaux ioniques et modifier le métabolisme cellulaire. Les protéines G peuvent ainsi modifier les propriétés des canaux ioniques directement ou indirectement par activation de diverses voies intracellulaires. Celles-ci utilisent les seconds messagers qui exercent la modulation finale sur les canaux. Cette complexité se retrouve également au niveau récepteuriel. Illustrons nos propos par quelques-unes des différentes cibles évoquées dans l'article: la cible cholinergique, muscarinique et noradrénergique.

### 5.4. Structure et transmission des cibles cholinergiques, muscariniques, GABA et noradrénergiques

#### *5.4.1. Récepteurs de l'acétylcholine (ACh)*

Les récepteurs nicotiniques sont de gros complexes protéiques constitués de 5 sous-unités. Les différents types de récepteurs se distinguent les uns des autres par le type d'assemblage des sous-unités. L'assemblage dans les synapses neuro-

neurales est de type  $3\alpha, 2\beta$ ; dans les jonctions neuro-musculaires, il est de type  $2\alpha, \beta, \gamma, \delta$  ou  $2\alpha, \beta, \gamma, \epsilon$ . Les sous-unités  $\alpha$  représentent le site de liaison des molécules d'ACh.

#### *5.4.2. Récepteurs métabotropes (muscariniques)*

Il existe au moins 5 sous-types de récepteurs muscariniques notés M1 à M5, localisés sur toutes les cellules effectrices stimulées par les neurones postganglionnaires du système nerveux parasympathique, ainsi que celles stimulées par les neurones cholinergiques postganglionnaires du système nerveux sympathique.

#### *5.4.3. Récepteurs GABA $\alpha$ et récepteurs adrénérgiques*

Les récepteurs GABA $\alpha$  sont des pentamères formés de la combinaison de 5 types de sous-unités protéiques. La diversité des sous-unités explique la diversité des récepteurs GABA $\alpha$ .

#### *5.4.4. Récepteurs de la noradrénaline et de l'adrénaline*

Les récepteurs adrénérgiques sont principalement de deux types: récepteurs alpha ( $\alpha$ ) et récepteurs bêta ( $\beta$ ). Ces deux types sont ensuite divisés en sous-types  $\beta_1, \beta_2, \alpha_1, \alpha_2$ ... en fonction de l'effet exclusif de certaines substances chimiques.

La fixation du neurotransmetteur, la noradrénaline, sur le récepteur  $\beta$  active une protéine G qui, à son tour, active une protéine effectrice, une enzyme intracellulaire, l'adényl cyclase. L'adényl cyclase catalyse la réaction chimique qui transforme l'ATP en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), qui diffuse librement dans le cytosol. L'AMPc est ici le second messager de la transmission synaptique. L'AMPc stimule une autre enzyme, la protéine kinase. Celle-ci catalyse une réaction de phosphorylation, qui se traduit par le transfert de groupements phosphates (PO<sub>3</sub>) de l'ATP jusqu'à des sites spécifiques situés sur des protéines particulières, les phosphoprotéines. La phosphorylation peut modifier la forme d'une protéine, et donc sa fonction.

### 5.5. L'hypothèse d'une synthèse unitariste

Chaque modification protéique lors de chaque étape de la transmission peut constituer l'origine de la résultante: la pathologie. Chaque dysfonction dans la chaîne de transmission se traduira par un résultat identique, indépendamment du maillon de la chaîne perturbé. Il en résulte

que plusieurs cibles peuvent être à l'origine de la schizophrénie et qu'une correction enzymatique spécifique est donc possible, tout comme la correction du résultat final de production de la chaîne, p. ex. l'hyperdopaminergie.

Les perspectives pharmacologiques sont nombreuses et porteuses d'espoir et parmi celles-ci, la plus prometteuse, véritable *magic bullet* qui court-circuite la cascade post-synaptique, les micro-ARN: régulateurs traductionnels capables d'extinction de l'expression d'un gène.

Ajoutons enfin les traitements épigénétiques, les «épimédicaments». Deux principales familles de molécules ont été développées jusqu'ici:

- celle des agents qui inhibent la méthylation de l'ADN (inhibiteurs des ADN méthyltransférases ou DNMTi);
- celle des agents qui ciblent la modification des histones (inhibiteurs des déacétylases d'histone ou HDACi), déjà prometteurs en cancérologie qui logiquement devraient également s'avérer utiles en psychiatrie dans les pathologies génétiquement liées, comme la schizophrénie.

#### 5.6. Contradiction des résultats, une fatalité?

Certes, l'ensemble de ces résultats sont souvent infirmés par d'autres études. Faut-il s'en étonner? Non, voyons pourquoi.

En recherche psychopharmacologique psychiatrique, les écueils méthodologiques sont nombreux: difficultés à sélectionner des patients alors que le diagnostic peut s'avérer encore incertain lors de la phase initiale, or seule celle-ci alloue la possibilité d'obtention de réponses nettement plus affirmées, tandis que pour des patients en seconde ou troisième rechute les réponses sont le plus souvent partielles voire mitigées. Or rares sont les études décrivant le type de phase au sein de leurs cohortes. Autre biais majeur, un grand nombre de cliniciens ont tendance à inclure des patients résistants au diagnostic validé dans l'espoir d'enfin trouver une issue thérapeutique favorable pour leur patients.

Mais déjà, dès avant les études cliniques, rappelons que les nouvelles molécules se testent sur des modèles animaux; or les rats ne souffrent pas de schizophrénie! Les tests en laboratoire sélectionnent les aptitudes des animaux confrontés à des épreuves types, censées mimer certains comportements pathologiques tels l'épuisement ou le retrait, cependant quelle attitude

animale peut évoquer par exemple des hallucinations auditives? La spécificité humaine de l'organe cerveau en tant qu'objet de recherche condamne celle-ci à bien des approximations.

Au-delà de l'attitude prudentielle à adopter vis-à-vis de la lecture de ces résultats de recherche, retenons que toutes ces nouvelles voies d'approche ne remplacent pas la voie dopaminergique mais s'inscrivent en complément de celle-ci.

#### 5.7. Autres voies d'approche

Qu'en est-il des oméga-3? Leur action sur les propriétés des membranes cellulaires pourrait expliquer leur contribution, tout comme la théorie inflammatoire trouverait sa source dans une modification de leur perméabilité.

Au travers des études rapportées, une constante: seuls les symptômes positifs et négatifs se voient améliorer, aucune obtention d'amélioration sur le plan cognitif. Faut-il s'en étonner? À nos yeux non, l'absence de résultats positifs cognitifs n'est guère déroutante. Ne devrait-on pas les considérer comme conséquences des symptômes positifs et négatifs? Un patient constamment perturbé par des perceptions hallucinatoires n'est plus à même d'engranger les connaissances. Les troubles cognitifs en schizophrénie découlent de cette grande difficulté d'apprentissage, ils se situeraient en aval et non en amont du point initial de la pathologie. Seule une vue de la schizophrénie, la considérant comme une pathologie globale atteignant l'ensemble des sous-secteurs de l'encéphale sous forme d'atteintes neuronales de base multi-répliquées et omni-répandues, expliquerait des troubles cognitifs présents dès les premiers signes d'atteintes. Dans l'état actuel de nos connaissances, cela ne semble pas être le cas. De plus, les voies dopaminergiques ne sont pas le relais des fonctions cognitives, sauf si l'on prend en compte l'aspect motivationnel éventuel préalable à l'acquisition de données. Enfin, à l'exception de la rilatine, encore que par le seul biais de l'amélioration de l'attention, aucune médication n'est susceptible jusqu'ici d'améliorer la cognition du sujet normal. Pourquoi en serait-il autrement pour le sujet atteint de schizophrénie?

#### 5.8. Possibilité d'une approche préventive

*Last but not least...* Mieux encore que le curatif, l'approche préventive... Prévenir vaut mieux que guérir. Dans ce cadre, la vitamine D durant la gestation et en post-partum permet de nourrir certains

espoirs, inscrivant ainsi la schizophrénie sous forme d'un trouble neurodéveloppemental. Cette perspective bouleverserait à la fois nos connaissances et notre clinique; elle constituerait un véritable changement de paradigme.

## **6. Conclusion**

La recherche actuelle explore plusieurs mécanismes neurophysiologiques, parfois proches ou annexes de la neuromodulation dopaminergique, parfois fort éloignés; songeons aux mécanismes inflammatoires évoqués. Ce constat permet de conforter l'existence clinique de plusieurs sous-types de la maladie schizophrénique et de mécanismes adjacents qui nécessitent une activation ou une inhibition concomitante des voies dopaminergiques. Constatons que la plupart des pistes évoquées se situent en connexion plus ou moins directe de ces voies dopaminergiques. De plus, la plupart des résultats thérapeutiques obtenus au moyen des différentes molécules étudiées autres que celles à action dopaminergique directe sont pour la plupart issues en ajout des antagonistes dopaminergiques. La voie dopaminergique n'est donc pas détrônée par des avatars mais complémentée. Ces résultats confirment à l'évidence que la symptomatologie riche et protéiforme de la pathologie ne peut résulter que de dysfonctionnements de mécanismes biologiques tout aussi complexes, exigeant à leur tour une approche thérapeutique pharmacologique plurifonctionnelle qui ne l'est pas moins.

\* Un agoniste inverse inhibe, en comparaison avec un antagoniste, la fonction du récepteur même en l'absence de l'agoniste naturel, en ce cas la sérotonine.

\*\* <http://nbomenclature.org/faq>

**Tableau 1: Candidats médicaments ciblant les récepteurs non dopaminergiques en développement clinique (13, 15, 32, 36, 38, 49, 77, 211-219).**

CIBLE MOLÉCULAIRE	MÉCANISME	SYMPTÔMES CIBLES
<b>Cible glutamatergique</b>		
<i>Agonistes glycinergiques</i>	Activation du site de liaison de la glycine du récepteur NMDA	Symptômes négatifs et cognitifs
<i>Inhibiteurs de la recapture de la glycine</i>	Augmentation des taux de glycine au niveau des synapses par blocage des transporteurs de glycine de Type 1 (Glyt 1)	Symptômes négatifs et cognitifs
<i>Inhibiteurs de l'oxydase d'acide aminé D</i>	Inhibition de la dégradation de la D-sérine par la D-aminoacide-oxydase	Symptômes négatifs et cognitifs
<i>AMPA-kines</i>	Activation des récepteurs AMPA glutamatergiques	Symptômes cognitifs
<i>Antagonistes du récepteur NMDA</i>	Inhibition sélective des récepteurs NMDA	Symptômes cognitifs
<i>Vasodilatateur de la famille des dérivés nitrés</i>	Activation du métabolisme d'oxyde nitrique et de la guanosine monophosphate cyclique	Symptômes positifs, négatifs et cognitifs
<i>Agonistes des mGluR de Type 2/3 et de Type 1/5</i>	Inhibition de la libération pré-synaptique de neurotransmetteur glutamatergique en agissant sur les mGluR pré-synaptiques	Symptômes négatifs et cognitifs
<b>Cible cannabinoïque</b>		
<i>Cannabinoïde</i>	Faible affinité pour les récepteurs CB1 (et CB2), désactivation de l'inhibition de l'anandamide	Symptômes cognitifs, positifs et négatifs
<i>CB1 antagonist</i>	Inhibition des récepteurs CB1	Symptômes cognitifs
<i>Inhibiteurs de la recapture de l'anandamide</i>	Inhibition de la dégradation de l'anandamide	Symptômes de schizophrénie
<b>Cible sérotoninergique</b>		
<i>Agonistes inverses des récepteurs 5-HT2A</i>	Inhibition des récepteurs 5-HT2A même en l'absence de la sérotonine	Augmenter l'intensité et la vitesse des effets antipsychotiques et diminuer les effets secondaires liés à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques
<i>Agonistes des récepteurs 5-HT2C</i>	Activation du récepteur 5-HT2C	Symptômes négatifs
<i>Antagonistes des récepteurs 5-HT3</i>	Inhibition des récepteurs 5-HT3	Symptômes négatifs et cognitifs
<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine + antagonistes des récepteurs D2 et des récepteurs 5-HT2A</i>	Inhibition des récepteurs 5-HT2A, agoniste partiel pré-synaptique et antagoniste post-synaptique des récepteurs D2, modulateur glutamatergique	Symptômes positifs, cognitifs, négatifs et dépressifs
<b>Cible acétylcholinergique</b>		
<i>Agonistes nicotiques</i>	Activation sélective des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine $\alpha 7$	Symptômes cognitifs
<i>Modulateurs allostériques positifs (MAP) des nAChR</i>	Activation d'autres sites du récepteur de l'acétylcholine	Symptômes cognitifs
<i>Agonistes muscariniques et modulateurs allostériques positifs (MAP) des mAChR M1 ou M4</i>	Activation d'autres sites du récepteur de l'acétylcholine	Symptômes positifs et cognitifs
<i>Inhibiteurs d'acétylcholinestérase</i>	Inhibition de l'enzyme responsable de la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine	Symptômes cognitifs
<b>Cible GABAergique</b>		
<i>Agonistes des récepteurs GABAergiques</i>	Activation des récepteurs GABAergiques	Symptômes positifs et cognitifs
<b>Cible histaminergique</b>		
<i>Antagonistes des récepteurs H3</i>	Activation des récepteurs H3	Symptômes cognitifs Traitement adjuvant aux antipsychotiques
<b>Inflammation</b>		
	L'utilisation d'anti-inflammatoires et de vitamines	Symptômes de schizophrénie

MOLÉCULE	PHASE DE DÉVELOPPEMENT
Glycine D-sérine D-cyclosérine	Phase III-IV (résultats contradictoires)
Sarcosine Bitopertine	Phase III (résultats contradictoires)
Benzoate de sodium	Phase II/III
CX-516	Phase II/III (résultats contradictoires)
Mémantine	Phase II/III (résultats contradictoires)
Nitroprussiate de sodium	Phase I/II (résultats contradictoires)
Pomaglumetad methionil	Phase II/III (résultats contradictoires)
Cannabidiol	Phase II (l'évidence pour l'efficacité du cannabidiol reste limitée)
AVE1625	Phase II (étude terminée)
URB597	Phase I (atténuation du retrait social)
Pimavansérine ACP-103 CYR-101	Phase II-III (certains effets positifs)
Vabicasérine	Phase II (résultats contradictoires)
Ondansétron Granisétron Tropisétron	Phase III (certains effets positifs)
Lumatépérone	Phase III (résultats contradictoires)
Encénicline GTS-21/DMXB-A TC-5619 ABT-126 AQW051	Phase II-III (résultats contradictoires)
JNJ-39393406 AVL-3288 NS-1738 PNU-120596 A-867744 JNJ-1930942	Phase I-II (résultats contradictoires)
N-desméthylclozapine GSK-1034702 Xanoméline BQCA PQCA VU-0467154 VU-1052100	Etudes précliniques-Phase I
Galantamine	Phase II (résultats contradictoires)
MK-0777 BL-1020	Phase II-III (résultats contradictoires)
MK-0249 ABT-288 GSK-239512 BF2.649	Phase II (résultats négatifs)
Anticorps spécifiques neutralisant la production de la HERV-W Env Vitamines sans/avec acides gras omega-3 Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Célécoxib N-acétylcystéine Acide acétylsalicylique Minocycline Davunétide	Phase II-IV

#### Références

- Daghistani N, Rey JA. Invega Trinzta: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent. *P & T* 2016;41(4):222-7.
- Eaves S, Rey JA. Brexpiprazole (Rexulti): A New Monotherapy for Schizophrenia and Adjunctive Therapy for Major Depressive Disorder. *P & T* 2016;41(7):418-22.
- Garay RP, Citrome L, Samalin L, et al. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(7):921-36.
- Gopalakrishna G, Ithman MH, Lauriello J. Update on New and Emerging Treatments for Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(2):217-38.
- Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1837-42.
- Beck K, Javitt DC, Howes OD. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recent clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(13):2425-8.
- Leucht S, Arber D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14(4):429-47.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
- Carruthers SP, Gurvich CT, Rossell SL. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:393-402.
- McKinzie DL, Bymaster FP. Muscarinic mechanisms in psychotic disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(213):233-65.
- Mélançon BJ, Tarr JC, Panarese JD, Wood MR, Lindsley CW. Allosteric modulation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor: improving cognition and a potential treatment for schizophrenia and Alzheimer's disease. *Drug Discov Today* 2013;18(23-24):1185-99.
- Möller H-J, Schmitt A, Falkai P. Neuroscience-based nomenclature (jNbn) to replace traditional terminology of psychotic medications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266(5):385-6.
- Nunes EA, MacKenzie EM, Rossolatos D, Perez-Parada J, Baker GB, Dursun SM. D-serine and schizophrenia: an update. *Expert Rev Neurother* 2012;12(7):801-12.
- Ohgi Y, Futamura T, Hashimoto K. Glutamate Signaling in Synaptogenesis and NMDA Receptors as Potential Therapeutic Targets for Psychiatric Disorders. *Curr Mol Med* 2015;15(3):206-21.
- Singer P, Dubroqua S, Yee BK. Inhibition of glycine transporter 1: The yellow brick road to new schizophrenia therapy? *Curr Pharm Des* 2015; 21(26): 3771-87.
- Beck K, Javitt DC, Howes OD. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recent clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(13):2425-8.
- De Nayer A, Masson A, Domken MA, et al. La résistance au traitement dans la schizophrénie. *Neurone* 2014;19(4) (Suppl.).
- Steeds H, Carhart-Harris RL, Stone JM. Drug models of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5(1):43-58.
- Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 2015;162(1-3):153-61.
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:195.
- Brown HE, Roffman JL. Emerging Treatments in Schizophrenia: Highlights from Recent Supplementation and Prevention Trials. *Harv Rev Psychiatry* 2016; 24(2): e1-7.
- Gibert-Rahola J, Villena-Rodríguez A. Glutamatergic drugs for schizophrenia treatment. *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(5):234-41.
- Goff DC. (2016). The Therapeutic Role of d-Cycloserine in Schizophrenia. *Adv Pharmacol* 2016;76:39-66.
- Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18(9):1049-63.
- Jardemark K, Marcus MM, Malmerfelt A, Shahid M, Svensson TH. Differential effects of AMPA receptor potentiators and glycine reuptake inhibitors on antipsychotic efficacy and prefrontal glutamatergic transmission. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;221(1):115-31.

26. Lin CY, Liang SY, Chang YC, et al. Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2015;22:1-12.
27. Sacchi S, Rosini E, Pollegioni L, Molla G. D-amino acid oxidase inhibitors as a novel class of drugs for schizophrenia therapy. *Curr Pharm Des* 2013;19(14):2499-511.
28. Wallace TL, Bertrand D. Neuronal  $\alpha 7$  Nicotinic Receptors as a Target for the Treatment of Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2015;124:79-111.
29. De Rynck P, Möbius D (2014). Drugs ABC ketamine. VAD (Vereniging voor Alcohol-en andere Drugproblemen) v.z.w.
30. Hirayasu Y, Sato S-I, Takahashi H, et al. A double-blind randomized study assessing safety and efficacy following one-year adjunctive treatment with bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2016;16:66.
31. Ohgi Y, Futamura T, Hashimoto K. Glutamate Signaling in Synaptogenesis and NMDA Receptors as Potential Therapeutic Targets for Psychiatric Disorders. *Curr Mol Med* 2015;15(3):206-21.
32. Javitt DC. Current and emergent treatments for symptoms and neurocognitive impairment in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2015;1(2):107-20.
33. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res* 2013;147(2-3):241-52.
34. Nolle S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004964.
35. Micallef J, Tardieu S, Gentile S, et al. Évaluation psychocomportementale de l'administration de faible dose de kétamine chez le sujet sain. *Neurophysiologie Clinique* 2003;33(3):138-47.
36. Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: New targets to help different symptom domains. *J Clin Psychiatry* 2014;75(Suppl 1):21-6.
37. Stahl SM (2008). Stahl's essential psychopharmacology (third edition). Neuroscientific bases and practical applications. Cambridge University Press.
38. Saito A, Ballinger MD, Pletnikov MV, Wong DF, Kamiya A. Endocannabinoid system: potential novel targets for treatment of schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2013;53:10-7.
39. Gallinat J, Rentsch J, Roser P. Neurophysiological effects of cannabinoids: implications for psychosis research. *Curr Pharm Des* 2012;18(32):4938-49.
40. Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics* 2015;12(4):816-24.
41. Marco EM, Garcia-Gutierrez MS, Bermudez-Silva FJ, et al. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front Behav Neurosci* 2011;5:63.
42. Robson P, Guy G, Di Marzo V. Cannabinoids and schizophrenia: therapeutic prospects. *Curr Pharm Des* 2014;20(13):2194-204.
43. Deiana S. Medical use of cannabis. *Cannabidiol: A new light for schizophrenia? Drug Test Anal* 2013;5(1):46-51.
44. Campos AC, Arau F, Gomes FV, Aparecida E, Bel D, Guimara FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367(1607):3364-78.
45. Geyer MA, Vollenweider FX. Serotonin research: Contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(9):445-53.
46. González-Maeso J, Sealon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci* 2009;32(4):225-32.
47. Rowe AR, Mercer L, Casetti V, et al. Dementia praecox redux: a systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2015;29(2):197-211.
48. Featherstone RE, Siegel SJ. The Role of Nicotine in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2015;124:23-78.
49. Freedman R. 7-Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists for Cognitive Enhancement in Schizophrenia. *Annu Rev Med* 2014;65:245-61.
50. Olincy A, Freedman R. Nicotinic Mechanisms in the Treatment of Psychotic Disorders: A Focus on the  $\alpha 7$  Nicotinic Receptor. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(213):211-32.
51. Barak S, Weiner I. The  $M_2/M_4$  preferring agonist xanomeline reverses amphetamine-, MK801- and scopolamine-induced abnormalities of latent inhibition: putative efficacy against positive, negative and cognitive symptoms in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(9):1233-46.
52. Bender AM, Jones CK, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Xanomeline. *ACS Chem Neurosci* 2017;8(3):435-43.
53. Thal DM, Sun B, Feng D, et al. Crystal structures of the M1 and M4 muscarinic acetylcholine receptors. *Nature* 2016;531(7594):335-40.
54. Buchanan RW, Keefe RS, Lieberman JA, et al. A randomized clinical trial of MK-0777 for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69(5):442-9.
55. Engin E, Liu J, Rudolph U.  $\alpha 2$ -containing GABA(A) receptors: a target for the development of novel treatment strategies for CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2012;136(2):142-52.
56. Benes FM. The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res* 2015;167(1-3):1-3.
57. Frankle WG, Cho RY, Prasad KM, et al. In vivo measurement of GABA transmission in healthy subjects and schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2015;172(11):1148-59.
58. Glausier JR, Lewis DA. GABA and schizophrenia: Where we stand and where we need to go. *Schizophr Res* 2017;181:2-3.
59. Uehara T, Sumiyoshi T, Kurachi M. New Pharmacotherapy Targeting Cognitive Dysfunction of Schizophrenia via Modulation of GABA Neuronal Function. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13(6):793-801.
60. Gill KM, Grace AA. The role of  $\alpha 5$  GABA receptor agonists in the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2014;20(31):5069-76.
61. Haig GM, Bain E, Robieson W, Othman AA, Baker J, Lenz RA. A randomized trial of the efficacy and safety of the H3 antagonist ABT-288 in cognitive impairment associated with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40(6):1433-42.
62. Mahmood D. Histamine H3 receptors and its antagonism as a novel mechanism for antipsychotic effect: a current preclinical & clinical perspective. *Int J Health Sci (Qassim)* 2016;10(4):564-75.
63. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014;75(4):292-9.
64. Goldsmith DR, Rapoport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21(12):1696-709.
65. Manu P, Correll CU, Wampers M, et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13(2):189-92.
66. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70(7):663-71.
67. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry* 2016;173(1):44-52.
68. Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, et al. FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr Bull* 2016;42(5):1290-302.
69. Schade S, Paulus W. D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(4). pii: pyv102.
70. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003730.
71. Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2010;16(5):522-37.
72. Chue P. Glycine reuptake inhibition as a new therapeutic approach in schizophrenia: focus on the glycine transporter 1 (GlyT1). *Curr Pharm Des* 2013;19(7):1311-20.
73. Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(4):451-60.
74. Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(11):1196-204.
75. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55(5):452-6.
76. Amiaz R, Kent I, Rubinstein K, Sela BA, Javitt D, Weiser M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of open label sarcosine added on to anti-psychotic treatment in schizophrenia - preliminary study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2015;52(1):12-5.
77. Goff DC. Bitopertin: the good news and bad news. *JAMA Psychiatry* 2014;71(6):621-2.
78. Nutt DJ, Need AC. Where now for schizophrenia research? *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(8):1181-7.
79. Grogan K (2014). Setback for Roche schizophrenia drug bitopertin. *PharmaTimes Online*. Available at: [http://www.pharmatimes.com/news/setback\\_for\\_roche\\_schizophrenia\\_drug\\_bitopertin\\_1001399](http://www.pharmatimes.com/news/setback_for_roche_schizophrenia_drug_bitopertin_1001399). Accessed on June 16, 2017.
80. Brauser D (2014). Bitopertin disappoints as schizophrenia treatment. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/826805>. Accessed on June 16, 2017.
81. Lane HY, Lin CH, Green MF, et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry* 2013;70(12):1267-75.
82. Goff DC, Lambert J, Leon AC, et al. A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(3):465-72.
83. Goff DC, Leahy L, Berman I, et al. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(5):484-7.
84. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1416-23.
85. Koola MM, Buchanan RW, Pillai A, et al. Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 157(1-3):84-9.
86. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(2):117-21.
87. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al. MEM-MD-29 Study Group. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(5):1322-9.
88. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, Modabbbernia A, Ashrafi M, Salehi B, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33(3):336-42.
89. Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med* 2016;46(9):1909-21.
90. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47(9):1143-9.
91. Matsuda Y, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of NMDA receptor antagonists augmentation therapy for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47(12):2018-20.
92. Lee JG, Lee SW, Lee BJ, Park SW, Kim GM, Kim YH. Adjunctive memantine therapy for cognitive impairment in chronic schizophrenia: a placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Invest* 2012;9(2):166-73.
93. Omrani F, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized, double-blind, controlled, clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015;4:211.
94. Omrani F, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy MR. The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr* 2017;45(3):108-15.
95. Coyle JT. Nitric oxide and symptom reduction in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013;70(7):664-5.
96. Kandratavicius L, Balista PA, Wolf DC, et al. Effects of nitric oxide-related compounds in the acute ketamine animal model of schizophrenia. *BMC Neurosci* 2015;16:9.
97. Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(7):668-76.

98. Maia-de-Oliveira JP, Belmonte-de-Abreu P, Bressan RA, et al. Sodium nitroprusside treatment of clozapine-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(6):761-3.
99. Maia-de-Oliveira JP, Lobão-Soares B, Baker GB, Dursun SM, Hallak JE. Sodium nitroprusside, a nitric oxide donor for novel treatment of schizophrenia, may also modulate dopaminergic systems. *Schizophr Res* 2014;159(2-3):558-9.
100. Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, Evora PR, et al. The effects of sodium nitroprusside treatment on cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(1):83-5.
101. Stone JM, Morrison PD, Koychev I, et al. The effect of sodium nitroprusside on psychotic symptoms and spatial working memory in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2016;46(16):3443-50.
102. Cartmell J, Monn JA, Schoepp DD. Attenuation of specific PCP-evoked behaviors by the potent mGlu2/3 receptor agonist, LY379268 and comparison with the atypical antipsychotic, clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148(4):423-9.
103. Downing AM, Kinon BJ, Millen BA, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparator Study of LY2140023 monohydrate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014;14:351.
104. Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, et al; HBBI Study Group. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):349-55.
105. Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, et al. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res* 2013;150(2-3):434-41.
106. 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 Psychiatry* 2015;78(11):754-62.
107. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192(4):306-7.
108. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G, et al. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med* 2012;42(2):391-400.
109. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995;56(10):485-6.
110. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20(5):683-6.
111. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
112. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol* 2016;11(2):110-7.
113. Renard J, Norris C, Rushlow W, Laviolette SR. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:157-65.
114. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:310-24.
115. Potvin S, Stip E, Roy J-Y. Schizophrénie et cannabinoïdes: Données cliniques, expérimentales et biologiques. *Drogues, santé et société* 2004; 2(2): None-None.
116. Matricon J, Seillier A, Giuffrida A. Distinct neuronal activation patterns are associated with PCP-induced social withdrawal and its reversal by the endocannabinoid-enhancing drug URB597. *Neurosci Res* 2016;110:49-58.
117. Howland RH. Pimavanserin: An Inverse Agonist Antipsychotic Drug. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2016;54(6):21-4.
118. Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT) 2A-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res* 2012;141(2-3):144-52.
119. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):114-26.
120. Liu J, Ogden A, Comery TA, Spiros A, Roberts P, Geerts H. Prediction of Efficacy of Vabicaserin, a 5-HT<sub>2C</sub> Agonist, for the Treatment of Schizophrenia Using a Quantitative Systems Pharmacology Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2014;3:e111.
121. Rosenzweig-Lipson S, Comery TA, Marquis KL, Gross J, Dunlop J. 5-HT<sub>2C</sub> agonists as therapeutics for the treatment of schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(213):147-65.
122. Shen JH, Zhao Y, Rosenzweig-Lipson S, et al. A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2014;53:14-22.
123. Bennett AC, Vila TM. The role of ondansetron in the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2010;44(7-8):1301-6.
124. Chaudhry IB, Husain N, Drake R, et al. Add-on clinical effects of simvastatin and ondansetron in patients with schizophrenia stabilized on antipsychotic treatment: pilot study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4(3):110-6.
125. Hashimoto K. Targeting of  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Treatment of Schizophrenia and the Use of Auditory Sensory Gating as a Translational Biomarker. *Curr Pharm Des* 2015;21(26):3797-806.
126. Macor JE, Gurley D, Lanthorn T, et al. The 5-HT<sub>3</sub> antagonist tropisetron (ICS 205-930) is a potent and selective  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11(3):319-21.
127. Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, et al. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):386-8.
128. Levkovitz Y, Arnest G, Mendlovic S, Treves I, Fennig S. The effect of Ondansetron on memory in schizophrenic patients. *Brain Res Bull* 2005;65(4):291-5.
129. Shiina A, Shirayama Y, Niitsu T, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2010;9:27.
130. Zhang XY, Liu L, Liu S, et al. Short-term tropisetron treatment and cognitive and P50 auditory gating deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169(9):974-81.
131. Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M, et al. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res* 2009;107(2-3):206-12.
132. Hema T, Maran S, Subhashini G. Adjunctive ondansetron in schizophrenia--A pilot study. *Asian J Psychiatr* 2016;19:66-7.
133. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromolecular Med* 2014;16(1):61-9.
134. Noroozian M, Ghasemi S, Hosseini SM, et al. A placebo-controlled study of tropisetron added to risperidone for the treatment of negative symptoms in chronic and stable schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228(4):595-602.
135. Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, Wang XY, Yao SM, Ma AQ. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):102-10.
136. Khodae-Ardakani MR, Seddighi S, Modabbarnia A, et al. Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2013;47(4):472-8.
137. Citrome L. Emerging pharmacological therapies in schizophrenia: what's new, what's different, what's next? *CNS Spectr* 2016;21(S1):1-12.
138. Davis RE, Vanover KE, Zhou Y, et al. ITI-007 demonstrates brain occupancy at serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors and serotonin transporters using positron emission tomography in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(15):2863-72.
139. Davis J, Eyre H, Jacka FN, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Res* 2016;6:185-94.
140. Li P, Zhang Q, Robichaud AJ, Lee T, et al. Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders. *J Med Chem* 2014;57(6):2670-82.
141. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2016;79(12):952-61.
142. Snyder GL, Vanover KE, Zhu H, et al. Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(3):605-21.
143. Barbier AJ, Hilhorst M, VanVliet A, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of encenicline, a selective  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist, in single ascending-dose and bioavailability studies. *Clin Ther* 2015;37(2):311-24.
144. Keefe RS, Meltzer HA, Dgetluck N, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Encenicline, an  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, as a Treatment for Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(13):3053-60.
145. Olincy A, Harris JG, Johnson LL, et al. Proof-of-concept trial of an  $\alpha 7$  nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):630-8.
146. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(8):1040-7.
147. Tregellas JR, Tanabe J, Rojas DC, et al. Effects of an  $\alpha 7$ -nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69(1):7-11.
148. Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC, et al. A randomized exploratory trial of an  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(6):968-75.
149. Walling D, Marder SR, Kane J, et al. Phase 2 Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) in Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42(2):335-43.
150. Haig GM, Bain EE, Robieson WZ, Baker JD, Othman AA. A Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of ABT-126, a Selective 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, in the Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016;173(8):827-35.
151. Haig G, Wang D, Othman AA, Zhao J. The 7 Nicotinic Agonist ABT-126 in the Treatment of Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia in Nonsmokers: Results from a Randomized Controlled Phase 2b Study. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(12):2893-902.
152. Thomas DR, Dada A, Jones GA, et al. N-desmethylozapine (NDMC) is an antagonist at the human nAChR muscarinic M(1) receptor. *Neuropharmacology* 2010;58(8):1206-14.
153. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(8):1033-9.
154. Winterer G, Gallinat J, Brinkmeyer J, et al. Allosteric  $\alpha 7$  nicotinic receptor modulation and P50 sensory gating in schizophrenia: a proof-of-mechanism study. *Neuropharmacology* 2013;64:197-204.
155. Barron SC, McLaughlin JT, See JA, Richards VL, Rosenberg RL. An allosteric modulator of  $\alpha 7$  nicotinic receptors, N-(5-Chloro-2,4-dimethoxyphenyl)-N'-(5-methyl-3-isoxazolyl)-urea (PNU-120596), causes conformational changes in the extracellular ligand binding domain similar to those caused by acetylcholine. *Mol Pharmacol* 2009;76(2):253-63.
156. Dinklo T, Shaban H, Thuring JW, et al. Characterization of 2-[[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942), a novel positive allosteric modulator of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;336(2):560-74.
157. Faghih R, Gopalakrishnan SM, Gronlien JH, et al. Discovery of 4-(5-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-1-yl)benzenesulfonamide (A-867744) as a novel positive allosteric modulator of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *J Med Chem* 2009;52(10):3377-84.
158. Hurst RS, Hajós M, Raggensbass M, et al. A novel positive allosteric modulator of the  $\alpha 7$  neuronal nicotinic acetylcholine receptor: in vitro and in vivo characterization. *J Neurosci* 2005;25(17):4396-405.
159. Malysz J, Grønlien JH, Anderson DJ, et al. In vitro pharmacological characterization of a novel allosteric modulator of  $\alpha 7$  neuronal acetylcholine receptor, 4-(5-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-1-yl)benzenesulfonamide (A-867744), exhibiting unique pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330(1):257-67.
160. Munro G, Hansen R, Erichsen H, Timmermann D, Christensen J, Hansen H. The 7 nicotinic ACh receptor agonist compound B and positive allosteric modulator PNU-120596 both alleviate inflammatory hyperalgesia and cytokine release in the rat. *Br J Pharmacol* 2012;167(2):421-35.
161. Timmermann DB, Grønlien JH, Kohlhaas KL, et al. An allosteric modulator of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(1):294-307.

162. Conley RR, Boggs DL, Kelly DL, et al. The effects of galantamine on psychopathology in chronic stable schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(2):69-74.
163. Dyer MA, Freudenreich O, Culhane MA, et al. High-dose galantamine augmentation inferior to placebo on attention, inhibitory control and working memory performance in nonsmokers with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):88-95.
164. Lindenmayer JP, Khan A. Galantamine augmentation of long-acting injectable risperidone for cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125(2-3):267-77.
165. Norén U, Björner A, Sonesson O, Eriksson L. Galantamine added to antipsychotic treatment in chronic schizophrenia: cognitive improvement? *Schizophr Res* 2006;85(1-3):302-4.
166. Sacco KA, Creeden C, Reutenauer EL, George TP. Effects of galantamine on cognitive deficits in smokers and non-smokers with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;103(1-3):326-7.
167. Buchanan RW, Conley RR, Dickinson D, et al. Galantamine for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(11):82-9.
168. Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, Brown CH, Rosse RB, Rosse SM. Targeting alpha-7 nicotinic neurotransmission in schizophrenia: a novel agonist strategy. *Schizophr Res* 2013;148(1-3):138-44.
169. Schubert MH, Young KA, Hicks PB. Galantamine improves cognition in schizophrenic patients stabilized on risperidone. *Biol Psychiatry* 2006;60(6):530-3.
170. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1023-33.
171. Gefen Y, Keefe R, Rabinowitz J, Anand R, Davidson M. BI-1020, a new  $\gamma$ -aminobutyric acid-enhanced antipsychotic: results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(9):e1168-74.
172. Lewis DA, Cho RY, Carter CS, et al. Subunit-selective modulation of GABA type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165(12):1585-93.
173. F Egan M, Zhao X, Gottwald R, et al. Randomized crossover study of the histamine H3 inverse agonist MK-0249 for the treatment of cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):224-30.
174. Jarskog LF, Lowy MT, Grove RA, et al. A Phase II study of a histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist GSK239512 for cognitive impairment in stable schizophrenia subjects on antipsychotic therapy. *Schizophr Res* 2015;164(1-3):136-42.
175. Aftab A, Shah AA, Hashmi AM. Pathophysiological Role of HERV-W in Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016;28(1):17-25.
176. Perron H, Hamdani N, Faucard R, et al. Molecular characteristics of Human Endogenous Retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2012;2: e201.
177. Curtin F, Perron H, Kromminga A, Porchet H, Lang AB. Preclinical and early clinical development of GNBAC1, a humanized IgG4 monoclonal antibody targeting endogenous retroviral MSRV-Env protein. *MAbs* 2015;7(1):265-75.
178. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, et al. A phase IIa randomised clinical study of GNBAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015;21(7):885-93.
179. Perron H. La voie des rétrovirus humains endogènes, un espoir thérapeutique dans la schizophrénie. *European Psychiatry* 2015;30(8):S25.
180. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2014;28(7):611-22.
181. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150(1):235-9.
182. Boerman R, Cohen D, Schulte PF, Nugter A. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Outpatients With Bipolar Disorder or Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(6):588-92.
183. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3863-72.
184. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, et al. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res* 2016;178(1-3):44-9.
185. Yee JY, See YM, Abdul Rashid NA, Neelamekum S, Lee J. Association between serum levels of bioavailable vitamin D and negative symptoms in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2016;243:390-4.
186. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):237-45.
187. Dealberto MJ. Clinical symptoms of psychotic episodes and 25-hydroxy vitamin D serum levels in black first-generation immigrants. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(6):475-87.
188. Ramaekers VT, Thöny B, Sequeira JM, et al. Folinic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. *Mol Genet Metab* 2014;113(4):307-14.
189. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med* 2016;5(8). pii: E67.
190. Mossaheb N, Schäfer MR, Schlögelhofer M, et al. Effect of omega-3 fatty acids for indicated prevention of young patients at risk for psychosis: when do they begin to be effective? *Schizophr Res* 2013;148(1-3):163-7.
191. Akter K, Gallo DA, Martin SA, et al. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(2):132-9.
192. Bos DJ, van Montfort SJ, Oranje B, Durston S, Smeets PA. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(3):546-61.
193. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(2):179-85.
194. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001257.
195. Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(12). pii: pyw078.
196. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(2):146-54.
197. Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* 2015;6:7934.
198. Marini S, De Berardis D, Vellante F, et al. Celecoxib Adjunctive Treatment to Antipsychotics in Schizophrenia: A Review of Randomized Clinical Add-On Trials. *Mediators Inflamm* 2016;2016:3476240.
199. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2014;40(1):181-91.
200. Merenlender-Wagner A, Shemer Z, Touloumi O, et al. New horizons in schizophrenia treatment: autophagy protection is coupled with behavioral improvements in a mouse model of schizophrenia. *Autophagy* 2014;10(12):2324-32.
201. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013;39(6):1230-41.
202. Berk M, Dean O, Drexhage H, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med* 2013;11:74.
203. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(5):520-7.
204. Andrade C. Anti-inflammatory strategies in the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(2):161-3.
205. Shader RI. Too good to be true? Aspirin and schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(5):583-4.
206. Krystal JH, Abi-Dargham A, Barch DM, et al. Biological Psychiatry and Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging Adopt Neuroscience-Based Nomenclature. *Biol Psychiatry* 2016;80(1):2-3.
207. Nutt DJ, Blier P. Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Journal of Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30(5):413-5.
208. Zohar J, Stahl S, Moller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(12):2318-25.
209. Uchida H, Yamawaki S, Bahk WM, Jon DI. Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14(2):115-6.
210. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(7):1005-14.
211. Black MD, Stevens RJ, Rogacki N, et al. AVE1625, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, as a co-treatment with antipsychotics for schizophrenia: improvement in cognitive function and reduction of antipsychotic-side effects in rodents. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;215(1):149-63.
212. Bugarski-Kirola D, Wang A, Abi-Saab D, Blättler T. A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of schizophrenia - results from the Candlelyte study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(7):1024-36.
213. Kantrowitz JT, Malhotra AK, Comblatt B, et al. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121(1-3):125-30.
214. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2(5):403-12.
215. Lin H, Hsu FC, Baumann BH, Coulter DA, Lynch DR. Cortical synaptic NMDA receptor deficits in  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor gene deletion models: implications for neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis* 2014;63:129-40.
216. Matosin N, Newell KA. Metabotropic glutamate receptor 5 in the pathology and treatment of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(3):256-68.
217. Noetzel MJ, Jones CK, Conn PJ. Emerging approaches for treatment of schizophrenia: modulation of glutamatergic signaling. *Discov Med* 2012;14(78):335-43.
218. Vinson PN, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets for schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62(3):1461-72.
219. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem Pharmacol* 2013;86(8):1122-32.



The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.