

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Alternatives aux antipsychotiques dopaminergiques dans la schizophrénie : quelle place pour ces nouveaux traitements ?

Auteur : Gacemi Khoulood
Promoteur(s) : Juliette LAGREULA
Année académique 2024/2025
Master en science pharmaceutique, a finalité spécialisée

Remerciement

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tout particulièrement Madame Juliette Lagreula, ma promotrice, pour son encadrement attentif, ses conseils précieux, sa disponibilité et ses relectures rigoureuses tout au long de ce travail. Son expertise et sa bienveillance ont été essentielles à la construction et à l'approfondissement de ce projet.

Mes remerciements vont aussi à mes enseignants et encadrants de l'UCLouvain, pour la qualité de leur enseignement tout au long de mon cursus et leur accompagnement dans ma formation.

Enfin, je souhaite remercier chaleureusement ma famille et mes proches, pour leur soutien constant, leur patience et leurs encouragements tout au long de ces années d'études.

À toutes et à tous, merci.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

Liste des abréviations :

PANSS	Échelle des symptômes positifs et négatifs
SEP	SEP-363856 (nom du médicament expérimental, ulotaront)
CGI-S	Échelle d'impression clinique globale – Sévérité
EI	Effet indésirable
MADRS	Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg
TAAR	Récepteur associé aux amines traces
BNSS	Échelle brève des symptômes négatifs
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
BGTC	Boucles ganglions de la base-thalamo-corticales
ECG	Électrocardiogramme
IC	Intervalle de confiance
MA	Maladie d'Alzheimer
NMDA	Récepteur N-méthyl-D-aspartate
PSQI	Index de qualité du sommeil de Pittsburgh
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (Essai clinique comparaison des antipsychotiques en conditions réelles)
EPPTB	Antagoniste du récepteur TAAR1 utilisé en recherche
BACS	Évaluation brève de la cognition dans la schizophrénie

Table des matières

1	Introduction :	5
2	Schizophrénie :	5
2.1	Epidémiologie	5
2.2	Symptômes et diagnostic	6
3	Possible Cause :	7
4	Physiopathologie :	9
4.1	Dopamine	9
4.2	Glutamate	11
4.3	Dysfonctionnements supplémentaires des neurotransmetteurs.	12
5	Traitements classiques de la schizophrénie et leurs limites :	13
5.1	Les antipsychotiques conventionnels et atypiques : mécanisme d'action sur les récepteurs D2	13
5.2	Les effets secondaires et limites des antipsychotiques dopaminergiques	14
5.2.1	Interruption du traitement.	14
5.2.2	Tolérance.	15
5.2.2.1	Effets secondaires des médicaments antipsychotiques	15
5.2.2.1.1	Effets secondaires extrapyramidaux aigus	15
5.2.2.1.2	Dyskinésie tardive	16
5.2.2.1.3	Effets secondaires métaboliques et autres	16
5.2.3	Efficacité limitée sur les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie	17
5.2.4	La résistance au traitement	18
6	Explorations des nouvelles cibles thérapeutiques :	19
6.1	Transmission muscarinique	20
6.1.1	Xanomeline /trospium KarXT :	21
6.1.1.1	Méthode :	22
6.1.1.2	Efficacité de Xanomeline-Trospium	23
6.1.1.3	Tolérabilité et innocuité	24
6.1.1.4	Études en cours et à venir	25
6.1.2	Emraclidine	26
6.1.2.1	Méthode :	27

6.1.2.2	Résultats	28
6.2	Les récepteurs associés aux amines traces TAAR1	29
6.2.1	Ulotaront SEP-363856 :	30
6.2.1.1	Mécanisme d'action	31
6.2.1.2	Méthode	32
6.2.1.3	Résultat.....	33
6.2.1.3.1	Efficacité	33
6.2.1.3.2	Sécurité	33
6.2.1.4	Discussion	34
6.2.1.5	Etude ouverte d'extension :.....	35
6.2.1.5.1	Méthode :.....	35
6.2.1.5.2	Résultat :.....	36
6.2.1.5.3	Discussion	37
6.2.1.6	Limites :	38
7	Discussions :	38
8	Conclusion	40

1 Introduction :

La schizophrénie est un trouble **psychiatrique** sévère et invalidant, qui débute généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Son évolution est souvent chronique, marquée par des rechutes fréquentes, des hospitalisations répétées, ainsi qu'un taux élevé de morbidité et de mortalité. Il s'agit de l'une des principales causes d'années de vie perdues et d'invalidité dans le monde, et elle présente l'un des taux de mortalité les plus élevés parmi les troubles psychiatriques .(1)

Depuis plusieurs décennies, le traitement de la schizophrénie repose essentiellement sur les antipsychotiques, dont l'action passe par un antagonisme ou un agonisme partiel des récepteurs dopaminergiques D2. Ces médicaments permettent de réduire les symptômes positifs tels que les hallucinations et les délires chez de nombreux patients. Toutefois, leur efficacité reste limitée face aux symptômes négatifs (apathie, retrait social, émoussement affectif) et aux troubles cognitifs (troubles de l'attention, mémoire de travail, fonctions exécutives), qui sont pourtant déterminants pour le fonctionnement global et l'intégration sociale des patients. Par ailleurs, ces traitements sont souvent mal tolérés, avec des effets indésirables fréquents, notamment extrapyramidaux, métaboliques et endocriniens.

Ces limites thérapeutiques mettent en évidence la nécessité urgente de développer de nouvelles approches pharmacologiques, ciblant d'autres systèmes de neurotransmission que la voie dopaminergique. L'objectif de ce travail est d'explorer ces approches émergentes, en particulier les traitements agissant sur les récepteurs muscariniques et TAAR1, et de discuter leur efficacité, leur tolérance, ainsi que leur place potentielle dans la prise en charge actuelle de la schizophrénie (2)

2 Schizophrénie :

2.1 Epidémiologie

La schizophrénie se développe généralement au début de l'âge adulte. Les données combinées de 15 études anglaises indiquent que l'incidence atteint un pic au début de la vingtaine chez les hommes, puis diminue progressivement par la suite (figure 1). Chez les femmes, le pic est moins marqué et le déclin moins prononcé. À partir du milieu de la quarantaine jusqu'à la fin de cette décennie, les nouveaux cas chez les femmes surpassent ceux observés chez les

hommes. La figure 1 offre un soutien limité à l'idée largement répandue selon laquelle il existerait un second pic d'apparition chez les femmes à un âge plus avancé.(3)

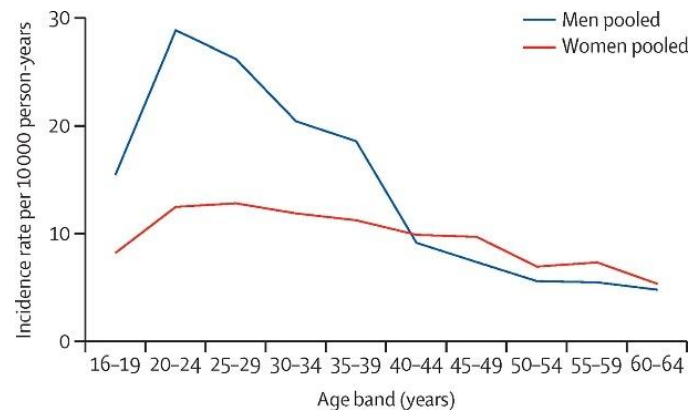


Figure 1 : Incidence combinée de la schizophrénie selon l'âge et le sexe en Angleterre, 1950–2009 (3)

Les premiers signes de schizophrénie apparaissent généralement à la fin de l'adolescence et au début de la vingtaine, mais certains enfants chez qui la schizophrénie se développe plus tard ont une maladresse sociale, une maladresse physique et des quotients intellectuels inférieurs à ceux de leurs frères et sœurs du même âge. Avant l'apparition de la psychose, il y a souvent une période de plusieurs mois ou années caractérisée par des changements subtils de comportement et un déclin de la fonction ; cette période est appelée prodrome de la psychose. Un exemple typique est celui d'un lycéen ou d'un étudiant qui s'isole socialement, acquiert des croyances étranges ou présente des anomalies perceptuelles telles que des voix murmurantes et dont les performances scolaires se détériorent. La personne ou la famille consulte généralement un médecin lorsqu'elle commence à déclarer avoir entendu des voix ou avoir des convictions concernant des croyances délirantes.(4)

2.2 Symptômes et diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie est posé après avoir satisfait aux critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5-TR). Les individus doivent présenter 2 symptômes ou plus parmi les suivants : délires, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé et symptômes négatifs (par exemple, aboulie, anhédonie). Les symptômes doivent être présents pendant au moins un mois, avec des signes continus de perturbation pendant au moins six mois (ou moins si un traitement réussi a été appliqué). De plus, les symptômes doivent être associés à une altération fonctionnelle. Le diagnostic peut être établi à l'aide d'entretiens standardisés ou d'échelles, telles que l'entretien dédié à la

schizophrénie, en obtenant une anamnèse complète incluant l'histoire familiale, en recueillant des informations auprès de sources collatérales, et en réalisant un examen approfondi de l'état mental. (5)

Les symptômes de la schizophrénie comprennent trois dimensions de symptômes : (1) positifs (par exemple, délires, hallucinations, pensée désorganisée), (2) négatifs (par exemple, apathie, émoussement affectif, isolement social, anhédonie) et (3) cognitifs (par exemple, mémoire, fonction exécutive). La schizophrénie est hétérogène. Il n'existe pas de présentation pathognomonique, et les symptômes individuels varient. (5)

Bien que les symptômes psychotiques (= positifs) puissent être les plus apparents, ils sont souvent précédés de symptômes négatifs et cognitifs au cours d'une période appelée prodrome psychotique. La durée du prodrome varie et peut durer de quelques mois à plusieurs années, caractérisée typiquement par des changements subtils et progressifs dans le comportement, la personnalité et le fonctionnement. Toutefois, dans d'autres cas, l'apparition de la psychose peut se produire de manière abrupte chez des individus auparavant très fonctionnels. Caractériser les symptômes est important, car les symptômes positifs sont beaucoup plus réceptifs au traitement que les symptômes négatifs et cognitifs. (5)

À l'heure actuelle, il n'existe pas de test sanguin pour la schizophrénie, Toute psychose n'est pas une schizophrénie, et il est nécessaire d'écarter les étiologies organiques et psychiatriques alternatives avant de parvenir à un diagnostic de schizophrénie. (5)

3 Possible Cause :

La schizophrénie est une maladie à forte héritabilité (79 à 85 %), mais la vulnérabilité ne dépend pas uniquement de facteurs génétiques ; l'environnement et les interactions entre gènes et environnement exercent également une influence considérable. Bien que les antécédents familiaux d'un trouble du spectre de la schizophrénie demeurent le facteur de risque le plus important, avec une augmentation du risque par 10 si le parent est un parent au premier degré, les jumeaux monozygotes ont néanmoins seulement de 40 à 65 % de chances de développer tous les deux la schizophrénie. Ce risque génétique est principalement dû à de nombreux gènes à faible effet, exprimés à ce jour dans plus de 287 loci distincts. Ces gènes sont associés à une gamme d'autres troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux, ce

qui pourrait expliquer pourquoi la psychiatrie rencontre des difficultés en matière de précision diagnostique, malgré la documentation minutieuse de la psychopathologie des troubles mentaux. (6)

La schizophrénie s'accompagne de modifications structurelles du cerveau, observées en neuroimagerie. On constate notamment une réduction de la matière grise dans certaines régions du cortex, ainsi qu'une dilatation des ventricules cérébraux. Ces changements semblent liés à une diminution des connexions entre les neurones, plutôt qu'à une perte de neurones eux-mêmes. Des anomalies ont aussi été observées au niveau des synapses, en particulier dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Enfin, une diminution de la matière blanche, impliquée dans la communication entre différentes zones du cerveau, a été décrite. L'origine exacte de ces altérations reste incertaine, mais l'inflammation cérébrale et des facteurs génétiques liés au système immunitaire pourraient jouer un rôle.(6)

De nombreuses parties de ce puzzle des causes possibles convergent vers le neurotransmetteur dopamine. Tous les antipsychotiques existants bloquent ou modulent les récepteurs postsynaptiques de la dopamine D2. La tomographie par émission de positons a révélé une augmentation de la dopamine présynaptique dans le striatum ventral chez les patients schizophrènes, et des agonistes de la dopamine, tels que l'amphétamine, peuvent entraîner une augmentation des symptômes psychotiques positifs. Cependant, d'autres neurotransmetteurs sont également impliqués. La génétique de la schizophrénie indique fortement un rôle pour les mécanismes glutamatergiques et GABAergiques, ce qui est renforcé par l'activité psychomimétique des antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine. La fonction glutamatergique est répandue dans le cerveau, et son dysfonctionnement est associée aux symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie, caractéristiques de ce trouble. Malheureusement, les essais de médicaments modifiant le système glutamatergique n'ont pas encore permis d'identifier des options thérapeutiques viables.(6)

Le risque de développer une schizophrénie est influencé par une large gamme de facteurs environnementaux, notamment les complications obstétricales, les infections prénatales et infantiles, la vie en milieu urbain et la migration, particulièrement chez les populations marginalisées. Les traumatismes précoces, tels que la négligence, les abus physiques ou sexuels, ainsi que l'intimidation, longtemps considérés comme des facteurs significatifs dans

le développement d'autres troubles psychiatriques, sont également observés à un taux deux à trois fois plus élevé chez les personnes atteintes de schizophrénie.(6)

4 Physiopathologie :

Les avancées dans les technologies d'imagerie ont permis d'explorer les circuits neuronaux sous-jacents à la schizophrénie. Le fonctionnement normal du cerveau nécessite le traitement des informations à travers les interactions entre différents réseaux neuronaux. En particulier, le réseau basal ganglia-thalamo-cortical (BGTC) contrôle le flux d'informations entre le cortex cérébral, le striatum, le pallidum et le thalamus, avant de retourner au cortex. Ces boucles BGTC reçoivent des projections dopaminergiques provenant du mésencéphale, notamment de l'aire tegmentale ventrale et de la substantia nigra, jouant un rôle majeur dans l'organisation des comportements à travers divers domaines fonctionnels.(7)

Dans le réseau BGTC, la sortie du striatum est assurée par des neurones gabaergiques épineux moyens. Ces neurones se distinguent en deux voies selon qu'ils possèdent des récepteurs D1 ou D2. La voie D1, appelée « voie directe » ou « go », facilite la communication entre le thalamus et le cortex. La voie D2, ou « voie indirecte » ou « no-go », inhibe cette communication thalamo-corticale. L'équilibre entre ces deux voies joue un rôle essentiel dans la régulation des comportements d'approche et d'évitement dans les différents domaines fonctionnels. Ce réseau fonctionnel critique semble perturbé dans la schizophrénie, ce qui entraîne des symptômes cognitifs et comportementaux. Bien que plusieurs neurotransmetteurs participent au traitement de l'information dans ces réseaux neuronaux, un dysfonctionnement majeur semble provenir d'anomalies dopaminergiques.(7)

4.1 Dopamine

La dopamine est essentielle pour comprendre la schizophrénie et a constitué un axe central de recherche sur la physiopathologie de cette maladie et le développement des traitements. Les premières preuves de l'implication de la dopamine provenaient d'observations cliniques, telles que l'efficacité des antipsychotiques qui se lient aux récepteurs D2 pour réduire les symptômes positifs. De même, les agonistes dopaminergiques pouvaient induire ou aggraver la psychose. Ces observations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle les symptômes psychotiques proviendraient d'un excès de dopamine dans le striatum.

Avec l'émergence de technologies d'imagerie permettant d'explorer l'activité dopaminergique dans le striatum, des études ont révélé des changements liés à la schizophrénie, notamment une augmentation de la capacité de synthèse de la dopamine présynaptique, et de la libération de dopamine. Plus précisément, cette hyperactivité dopaminergique est particulièrement prononcée dans les régions associatives du striatum, et elle est observable dès le stade prodromique de la schizophrénie.

Dans le striatum associatif, des niveaux élevés de dopamine sont associés aux symptômes psychotiques, tandis que dans le striatum ventral, des niveaux bas sont liés aux symptômes négatifs.

Les recherches ont élargi l'hypothèse initiale, centrée sur la dopamine striatale, vers un cadre plus complexe, incluant un dysfonctionnement dopaminergique dans plusieurs régions du cerveau. Les cinq voies dopaminergiques identifiées, qui débent dans le mésencéphale, projettent vers le cortex, le thalamus et le striatum. Ces anomalies de transmission dopaminergique sont également corrélées à une connectivité fonctionnelle anormale des structures striatales avec le reste du cerveau.

Dans les régions corticales, la libération de dopamine est déficiente chez les patients schizophrènes, notamment dans le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), ce qui est associé à des déficits cognitifs et de mémoire de travail.(7)

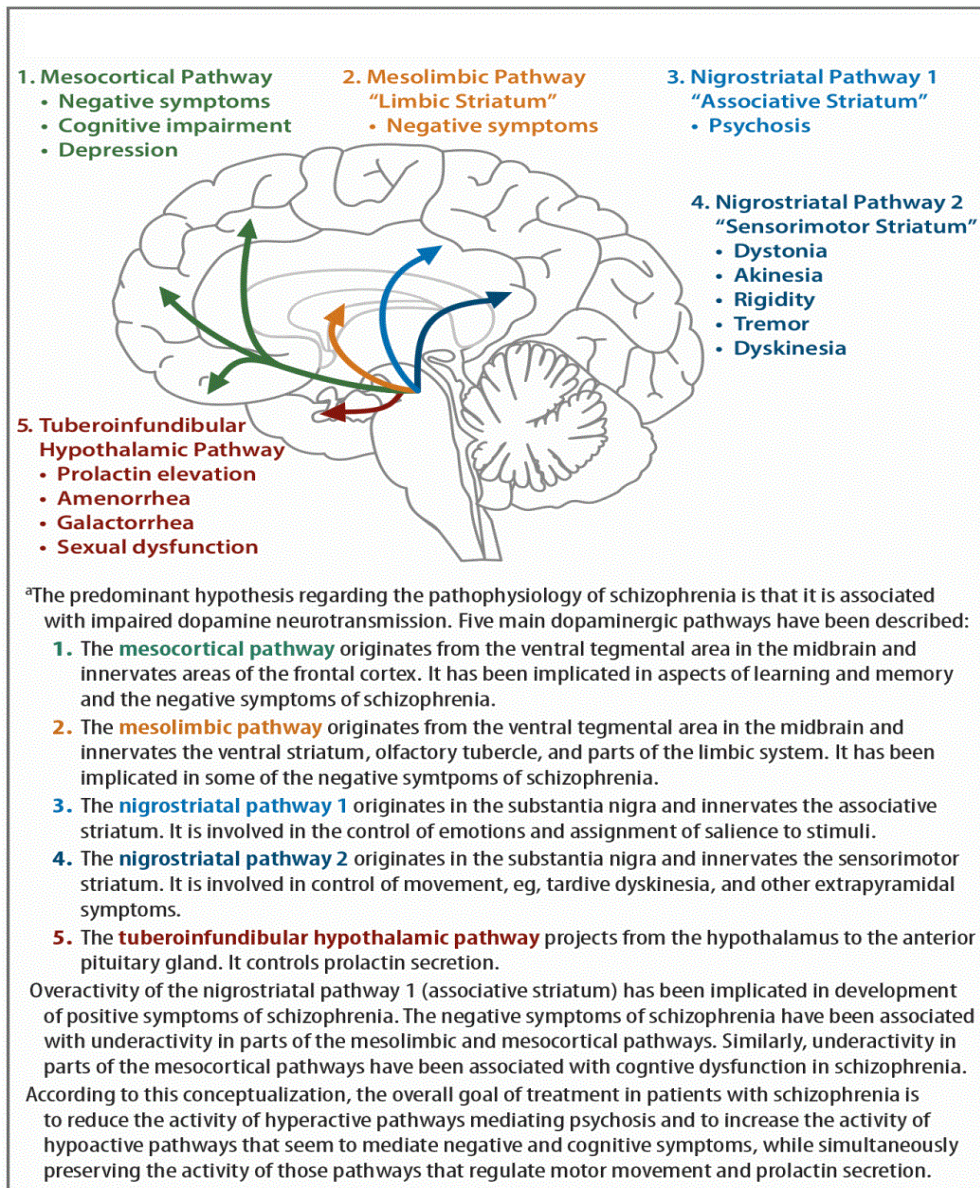


Figure 2 La perturbation des voies de la dopamine entraîne des effets prévisibles.(7)

4.2 Glutamate

Le dysfonctionnement du système glutamatergique est également impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le glutamate, principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central, agit sur plusieurs types de récepteurs, dont les récepteurs NMDA. Les études d'imagerie ont montré que les patients schizophrènes présentent des concentrations anormales de glutamate et de glutamine dans le cortex frontal, ces anomalies évoluant avec l'âge et la progression de la maladie.

Il a été démontré que les anomalies dans la régulation de la transmission glutamatergique peuvent contribuer indirectement aux symptômes positifs et négatifs ainsi qu'aux dysfonctionnements cognitifs. La base de l'hypothèse glutamatergique bien connue repose

sur la sensibilité altérée des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) situés au niveau des interneurons de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans le cortex cérébral. Les neurones glutamatergiques secondaires, qui stimulent directement les neurones dopaminergiques dans la voie mésolimbique, ne sont plus inhibés par les interneurons GABAergiques, et surstimulent donc le système dopaminergique. La suractivité du système dopaminergique peut entraîner l'apparition de symptômes positifs. Une déficience des récepteurs NMDA peut également conduire indirectement à une inhibition de la transmission dopaminergique dans la voie mésocorticale, dont l'hypoactivité est corrélée à l'apparition de symptômes négatifs et de dysfonctionnements cognitifs.(7)

Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques, comme la kétamine et la phencyclidine, induisent des symptômes typiques de la schizophrénie chez des individus en bonne santé. Après administration de ces médicaments, la libération de dopamine est amplifiée, un phénomène encore plus prononcé chez les patients schizophrènes, suggérant une relation entre la transmission glutamatergique et dopaminergique. (8)

4.3 Dysfonctionnements supplémentaires des neurotransmetteurs.

La physiopathologie de la schizophrénie est de plus en plus comprise comme résultant de dysfonctionnements dans de multiples circuits de neurotransmission interconnectés. Parmi les anomalies observées dans le système cholinergique chez les patients schizophrènes, on note une réduction du nombre d'interneurones cholinergiques dans le striatum, une diminution des récepteurs M1 et M4 dans le noyau caudé et le putamen, ainsi qu'une disponibilité réduite des récepteurs muscariniques dans le cortex et les ganglions de la base. Les projections cholinergiques du tronc cérébral s'étendent au mésencéphale, où elles stimulent les neurones dopaminergiques dans la substantia nigra et l'aire tegmentale ventrale, entraînant une libération de dopamine le long de la voie mésolimbique et une augmentation de la dopamine dans le striatum. Le système cholinergique interagit également avec les systèmes glutamatergique et GABAergique, ce qui suggère qu'un dysfonctionnement de la neurotransmission de l'acétylcholine pourrait perturber l'équilibre excitation/inhibition maintenu par la signalisation du glutamate et du GABA.

Les récepteurs associés aux amines traces (*trace amine-associated receptors*, TAAR) ont été découverts en 2001, et bien que leur structure, leur localisation et leur fonction aient été partiellement élucidées, beaucoup de choses restent à découvrir. Les TAAR sont répartis dans

tout le corps et peuvent être activés non seulement par des amines traces, mais aussi par des monoamines telles que la dopamine ou la sérotonine, ce qui leur confère le potentiel de moduler ces neurotransmetteurs. Plusieurs TAAR ont été identifiés, mais le TAAR1 est le plus étudié et le plus répandu dans le cerveau.

Ces récepteurs couplés aux protéines G sont principalement localisés intracellulairement, mais ils peuvent se déplacer vers la membrane plasmique après avoir formé un hétérodimère avec un autre récepteur. Dans le contexte de la schizophrénie, TAAR1 peut former un hétérodimère avec les récepteurs D2 situés sur la membrane plasmique, ce qui entraîne l'internalisation des deux récepteurs et une réduction de l'expression de la dopamine. De plus, TAAR1 est positionné pour moduler la signalisation sérotoninergique et glutamatergique.

Des variations génétiques au niveau de TAAR1 ont été observées chez des individus atteints de schizophrénie, ce qui pourrait contribuer aux dysfonctionnements dopaminergiques associés à cette maladie.(7)

5 Traitements classiques de la schizophrénie et leurs limites :

5.1 Les antipsychotiques conventionnels et atypiques : mécanisme d'action sur les récepteurs D2

Les antipsychotiques sont un élément clé du traitement des épisodes aigus de schizophrénie et de la pharmacothérapie d'entretien. Le premier médicament antagoniste des récepteurs D₂ a confirmé l'hypothèse dopaminergique et s'est avéré efficace dans le traitement de la psychose. Cette découverte a initié l'introduction de médicaments ultérieurs avec des structures chimiques différentes mais des effets pharmacologiques similaires.(8)

Plus de 30 médicaments antipsychotiques ont été approuvés par l'Agence européenne des médicaments, la Food and Drug Administration des États-Unis et d'autres autorités réglementaires. Ils agissent tous comme antagoniste ou agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D₂. Ils sont généralement divisés en deux classes, la première (aussi appelés conventionnels) et la deuxième génération (aussi appelés atypiques), les antipsychotiques de deuxième génération étant principalement utilisés aujourd'hui.

Tableau 1 : Médicaments antipsychotiques couramment prescrits. (4)

Table 1. Commonly Prescribed Antipsychotic Medications.*				
Medication	Usual Daily Dose <i>mg</i>	Formulations	Common Side Effects†	Notes
Haloperidol‡	2–20	Oral, IM, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
Perphenazine‡	12–24	Oral	EPS, elevated prolactin levels	
Clozapine	150–600	Oral	Sedation, metabolic effects, hypotension	Monitor for agranulocytosis; seizure risk
Risperidone	2–6	Oral, IM, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
Olanzapine	10–20	Oral, IM, LAI	Metabolic effects	Restrictions for LAI
Quetiapine	150–800	Oral, oral ER tablet	Sedation, metabolic effects	
Ziprasidone	40–160	Oral, IM	Restlessness	Improved bioavailability when taken with food
Aripiprazole	10–15	Oral, IM, LAI	Restlessness	
Paliperidone	6–12	Oral ER tablet, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
lloperidone	12–24	Oral	Hypotension	
Asenapine	10–20	Sublingual tablet	Restlessness, elevated prolactin levels	
Lurasidone	40–80	Oral	Restlessness	Improved bioavailability when taken with food
Cariprazine	1.5–6	Oral	Restlessness	
Brexpiprazole	2–4	Oral	Restlessness	

* EPS denotes extrapyramidal side effects, ER extended release, IM intramuscular, and LAI long-acting injectable.

† Metabolic side effects include weight gain and insulin resistance.

‡ Haloperidol and perphenazine are first-generation antipsychotic drugs. The others are second-generation drugs.

5.2 Les effets secondaires et limites des antipsychotiques dopaminergiques

5.2.1 Interruption du traitement.

L'un des principaux inconvénients des antipsychotiques actuels est leur association avec des taux élevés d'arrêt du traitement. L'European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) a révélé que, durant la première année de traitement, les taux d'arrêt variaient entre un tiers et deux tiers des patients. L'halopéridol était associé au taux d'arrêt le plus élevé (72 %), tandis que l'olanzapine présentait le taux le plus bas (33 %). Par ailleurs, l'interruption du traitement est également un problème pour les patients atteints de schizophrénie. Une étude menée dans le cadre des Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) a randomisé 444 patients ayant déjà interrompu un traitement par un antipsychotique de seconde génération, afin de débiter un nouveau traitement avec un autre antipsychotique de la même classe. Cette étude a montré que 77 % des patients avaient arrêté le traitement avec le nouvel antipsychotique en l'espace de 12 mois, soulignant ainsi les taux élevés d'interruption comme un défi clinique majeur.(7)

5.2.2 Tolérance.

Le blocage des récepteurs D2 est à l'origine de nombreux effets secondaires, notamment moteurs (akathisie, parkinsonisme, dyskinésie tardive) au-delà de 80 % d'occupation, et d'hyperprolactinémie à partir de 75 %, pouvant entraîner des troubles sexuels. D'autres effets indésirables fréquents, comme la sédation ou les troubles digestifs, sont liés à l'action des antipsychotiques sur les récepteurs H1 et muscariniques. Les effets métaboliques (prise de poids, augmentation du cholestérol et du glucose), souvent observés même à court terme, sont particulièrement préoccupants en raison du risque cardiovasculaire à long terme. Ces effets seraient dus à la fois au blocage de D2, qui perturbe les signaux de récompense et de satiété, et à des interactions avec d'autres récepteurs.(7)

5.2.2.1 Effets secondaires des médicaments antipsychotiques

La gestion des soins aux patients qui prennent des médicaments antipsychotiques nécessite une attention particulière aux effets secondaires. Les patients atteints de schizophrénie peuvent signaler différents effets secondaires, en particulier les effets secondaires subjectifs, tels que l'agitation, la raideur ou la sédation. Il est recommandé que les cliniciens traitants adhèrent à une stratégie de surveillance des effets secondaires qui découle des recommandations consensuelles.

Les lignes directrices pour la surveillance des effets secondaires des médicaments antipsychotiques sont exposées ci-dessous.(4)

5.2.2.1.1 Effets secondaires extrapyramidaux aigus

L'efficacité des médicaments antipsychotiques est liée à leur activité antagoniste des récepteurs de la dopamine dans le tractus dopaminergique mésolimbique, mais leur activité parallèle dans la réduction de l'activité de la dopamine dans les voies nigrostriatales conduit à des effets secondaires extrapyramidaux. L'akathisie est la plus courante de ces caractéristiques. Elle se caractérise par des mouvements d'agitation – généralement des mouvements de jambes sans repos – ainsi que par l'expérience subjective désagréable de l'agitation interne. Le parkinsonisme induit par les médicaments peut provoquer des tremblements, de la rigidité, de la dystonie, un trouble de la marche et de l'équilibre et le retard psychomoteur. Des syndromes extrapyramidaux légers peuvent être détectés par l'observation d'une diminution de l'oscillation des bras pendant que le patient marche. Les dystonies induites par les médicaments sont caractérisées par des contractions musculaires involontaires qui amènent

les parties du corps dans une position contorsionnée, généralement dans le cou, la mâchoire ou les bras.

Les effets secondaires extrapyramidaux aigus sont généralement gérés en réduisant la dose du médicament antipsychotique, en passant à un médicament antipsychotique qui est associé à moins de ces effets (ex : olanzapine, quétiapine), ou en ajoutant des médicaments anticholinergiques (par exemple, la procyclidine), qui sont généralement efficaces pour les symptômes extrapyramidaux aigus, mais peuvent produire des effets secondaires tels que la bouche sèche, la vision floue, la constipation et de la confusion. Les benzodiazépines ou les bêta-bloquants (par exemple, le propranolol) peuvent également être efficaces, mais ne sont pas aussi largement prescrits.(4)

5.2.2.1.2 Dyskinésie tardive

Les dyskinésies tardives sont des mouvements anormaux qui apparaissent après des mois ou des années de traitement avec un médicament antipsychotique. Les mouvements sont généralement lents et athétoïdes ou saccadés choréiformes rapides. Les deux types de mouvements se manifestent généralement dans la bouche, le visage, la mâchoire, la langue, les mains ou les pieds. Les patients plus âgés et ceux ayant des antécédents de symptômes extrapyramidaux aigus courent un risque plus élevé de dyskinésie tardive. La prévalence de la dyskinésie tardive chez les adultes dans ces essais était de 13 % avec les antipsychotiques de deuxième génération et de 32 % avec les médicaments de première génération.

Il existe des preuves que la dyskinésie tardive est liée à des altérations des récepteurs D2. Une stratégie de prise en charge de la dyskinésie tardive consiste à réduire la dose du médicament antipsychotique ou à passer à la quétiapine ou à la clozapine, qui sont associées à un risque plus faible de symptômes tardifs que les autres médicaments antipsychotiques. (4)

5.2.2.1.3 Effets secondaires métaboliques et autres

Les effets secondaires métaboliques des médicaments antipsychotiques comprennent la prise de poids, l'élévation des taux de lipides et la résistance à l'insuline, qui augmentent tous le risque de maladie cardiovasculaire. L'ampleur des changements métaboliques liés à un médicament antipsychotique peut être importante, en particulier chez les patients plus jeunes. Il a été recommandé que les patients atteints de schizophrénie fassent l'objet d'une surveillance régulière de leur poids, de leur glycémie et de leurs taux de lipides. Si les changements apportés à ces mesures sont liés temporellement à l'instauration d'un

médicament antipsychotique, il peut être utile de passer à un médicament qui n'est pas associé à ces effets. Des essais contrôlés ont également montré que les interventions non pharmacologiques qui soutiennent les changements de mode de vie, comme l'amélioration de l'alimentation et l'exercice, réduisent ces changements métaboliques. S'il n'est pas possible de changer de médicament antipsychotique et que les interventions sur le mode de vie ne sont pas efficaces, l'ajout de metformine aux médicaments du patient peut être utile pour réduire les effets biochimiques du syndrome métabolique.

Les médicaments antipsychotiques – en particulier les antipsychotiques de première génération (ex : amisulpride, haloperidol) et les médicaments de deuxième génération rispéridone, palipéridone peuvent augmenter les niveaux de prolactine. Les élévations peuvent entraîner une galactorrhée et des troubles menstruels chez les femmes et un dysfonctionnement sexuel et une gynécomastie chez les hommes. Les effets secondaires sexuels peuvent être dérangeants et sont une cause fréquente de non-observance du médicament. D'autres effets secondaires courants des médicaments antipsychotiques qui ont reçu moins d'attention comprennent la sédation, l'hypotension orthostatique et les effets anticholinergiques.(4)

5.2.3 Efficacité limitée sur les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie

L'inefficacité est une raison fréquente d'arrêt du traitement. Bien que les antipsychotiques disponibles puissent atténuer les symptômes positifs en bloquant les récepteurs D2 de la dopamine dans le striatum, un nombre considérable de patients ne montrent pas d'amélioration des symptômes psychotiques avec ces médicaments. Les études ont estimé les taux de résistance au traitement à environ 23 % chez les patients en premier épisode et jusqu'à 56 % dans un échantillon communautaire de patients chroniques. L'hypothèse selon laquelle ces patients ne répondent pas au traitement en raison d'un blocage insuffisant des récepteurs D2 a été émise, mais les études tomographie par émission de positons TEP ont montré une occupation comparable des récepteurs D2 de la dopamine chez les patients réactifs et non réactifs au traitement, indiquant que cette hypothèse n'explique pas la résistance au traitement.

Les traitements antipsychotiques actuels sont également largement inefficaces contre les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Ces symptômes sont supposés découler

d'une communication neuronale altérée causée par des perturbations dans les réseaux cérébraux, entraînant un déséquilibre de l'activité corticale excitatrice et inhibitrice ainsi qu'une faible neurotransmission dopaminergique dans le cortex et les régions limbiques. Par conséquent, le blocage des récepteurs D2 postsynaptiques n'influe pas sur ces processus. En outre, certaines données suggèrent que le blocage des récepteurs D2 pourrait même être associé à une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs. Par exemple, des volontaires sains ont présenté des symptômes négatifs et des altérations cognitives après l'administration d'antipsychotiques.

Bien qu'il existe actuellement plus de 20 antipsychotiques différents, les cliniciens semblent avoir peu à offrir aux patients qui ne s'améliorent pas ou ne tolèrent pas leur traitement actuel, car ces médicaments reposent tous sur le blocage des récepteurs D2.(7)

5.2.4 La résistance au traitement

La schizophrénie résistante aux traitements, une condition touchante 20 à 30 % des patients atteints de schizophrénie, caractérisée par l'absence de réponse adéquate à au moins deux essais d'antipsychotiques administrés à des doses et durées suffisantes. On distingue deux types de schizophrénie résistante aux traitements : la schizophrénie résistante aux traitements primaire, présente dès le début du traitement et souvent liée à des anomalies neurobiologiques non dopaminergiques, et la schizophrénie résistante au traitement secondaire, qui apparaît après une réponse initiale positive, généralement en raison de rechutes répétées ou de processus pathologiques progressifs. Les principaux facteurs de risque incluent un début précoce de la maladie, une durée prolongée de psychose non traitée, des rechutes fréquentes, et des anomalies structurelles ou fonctionnelles du cerveau. La clozapine est reconnue comme le traitement de référence pour la schizophrénie résistante aux traitements, avec une efficacité démontrée pour réduire les symptômes positifs, diminuer les risques de suicide et améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, son utilisation reste limitée en raison d'effets secondaires potentiels (agranulocytose, sédation, prise de poids) et de contraintes cliniques telles que la surveillance régulière des niveaux plasmatiques et des tests sanguins fréquents. De plus, des retards significatifs dans l'initiation de la clozapine, souvent de plusieurs années après l'identification de la schizophrénie résistante aux traitements, constituent un obstacle majeur, bien que les lignes directrices recommandent une mise en place rapide. Pour surmonter ces défis, il est essentiel de former des équipes

spécialisées pour évaluer et gérer la schizophrénie résistante aux traitements, d'éduquer les patients et leurs familles sur les bénéfices et les effets secondaires du traitement, et de mettre en œuvre une surveillance proactive des effets indésirables. Une identification précoce de la schizophrénie résistante aux traitements et une intervention rapide avec la clozapine augmentent significativement les chances de réponse positive, avec des taux de succès pouvant atteindre 82 % lorsque le traitement est initié tôt. En conclusion, il est crucial de souligner l'importance d'une gestion proactive et coordonnée de la TRS pour améliorer les résultats cliniques, réduire les rechutes et offrir une meilleure qualité de vie aux patients.(9)

6 Explorations des nouvelles cibles thérapeutiques :

Bien que les antipsychotiques actuels ciblent directement le système dopaminergique, il existe peu de preuves de dysfonctionnement des neurones dopaminergiques eux-mêmes. Au lieu de cela, la transmission aberrante de la dopamine et les symptômes associés à la schizophrénie ont été proposés comme conséquence d'une perturbation des régions cérébrales afférentes qui régulent le système dopaminergique, principalement les régions corticales et hippocampiques.

Dans la schizophrénie certaines des altérations les plus constantes concernent une dérégulation de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice dans les régions corticales et hippocampiques. Une diminution de la signalisation GABAergique, principalement au niveau des interneurons contenant de la parvalbumine (PV), est un changement pathologique post-mortem majeur. Ces interneurons régulent l'activité des neurones pyramidaux glutamatergiques. Leur perte fonctionnelle entraîne une réduction du contrôle inhibiteur et une perturbation de l'activité oscillatoire neuronale, notamment des oscillations gamma, cruciales pour les processus cognitifs. Le dysfonctionnement des interneurons de la parvalbumine dans la schizophrénie est associé à des troubles des oscillations gamma, contribuant aux déficits cognitifs. Un déséquilibre exciteur-inhibiteur dans les régions corticales et hippocampiques pourrait également entraîner une dérégulation du système dopaminergique, aggravant les symptômes de la schizophrénie. Par exemple, l'hyperactivité hippocampique due à une perte des interneurons PV pourrait contribuer à l'hyperdopaminergie, à des déficits cognitifs et à des symptômes négatifs. Ainsi, cibler cet équilibre exciteur-inhibiteur pourrait atténuer un large éventail de symptômes de la

schizophrénie, et des approches thérapeutiques explorent la modulation de la neurotransmission du glutamate et du GABA, ainsi que d'autres cibles comme les récepteurs cholinergiques et TAAR1.(10)

6.1 Transmission muscarinique

L'hypothèse dopaminergique initiale de la schizophrénie propose que la dysrégulation de la dopamine au niveau présynaptique dans le striatum, notamment dans sa synthèse, son stockage ou sa libération, pourrait offrir une nouvelle voie pour des interventions thérapeutiques. L'activation des récepteurs muscariniques M4 de l'acétylcholine (mAChR) apparaît comme un mécanisme de traitement prometteur, permettant d'éviter le blocage des récepteurs D2 de la dopamine. Les mAChR présynaptiques, en tant qu'auto-récepteurs sur les interneurons cholinergiques striataux, inhibent la libération d'acétylcholine, modulant ainsi la libération locale de dopamine.

Des récepteurs M4 se situent sur les neurones GABAergiques épineux striataux exprimant le récepteur D1, c'est-à-dire la voie directe, par opposition à ceux exprimant le récepteur D2 qui constituent la voie indirecte. La stimulation des récepteurs M4 sur les neurones GABAergiques épineux striataux stimule la libération rétrograde d'endocannabinoïdes. Ces endocannabinoïdes vont agir sur les récepteurs CB1 situés au niveau des terminaisons dopaminergiques, et agir comme un rétrocontrôle négatif, en diminuant la libération de dopamine. Cette réduction de la dopamine, induite par des composés ciblant les mAChR, s'accompagne d'effets antipsychotiques dans des modèles précliniques. En outre, l'activation des récepteurs M4 pourrait avoir des propriétés antipsychotiques et améliorer les fonctions cognitives en réduisant l'hyperactivité glutamatergique corticale, phénomène souvent observé au début de la schizophrénie.(11)

6.1.1 Xanomeline /trospium KarXT :

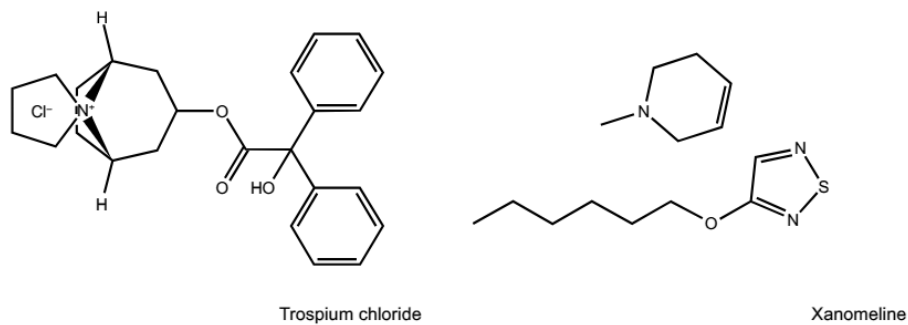


Figure 3 Structures chimiques de la xanoméline et du chlorure de trospium (12)

Une nouvelle approche du traitement de la schizophrénie a émergé avec le développement du médicament Cobenfy[®], nom commerciale du KarXT, récemment approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Cet antipsychotique présente un mécanisme d'action ciblant les récepteurs cholinergiques plutôt que les récepteurs traditionnels de la dopamine. Il combine la xanoméline, un agoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques oraux, avec le chlorure de trospium, un antagoniste des récepteurs muscariniques périphériques.(13)



Figure 4 Cobenfy[®] : Nouveau traitement approuvé par la FDA (13)

L'approbation de Cobenfy par la FDA était basée sur les résultats des essais cliniques EMERGENT-1 (NCT03697252), EMERGENT-2 (NCT04659161) et EMERGENT-3 (NCT04738123), qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité du xanomeline-trospium chez les patients atteints de schizophrénie.(14)

Les essais cliniques EMERGENT-2 et EMERGENT-3 ont montré que le xanoméline-trospium (KarXT/Cobenfy) permettait une réduction significative des symptômes positifs et, dans une moindre mesure, des symptômes négatifs, mesurée par l'échelle PANSS. Ce traitement présente également un profil de tolérance différent de celui des antipsychotiques

conventionnels. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient gastro-intestinaux (nausées, constipation, dyspepsie), et des événements plus rares, comme la rétention urinaire ou des anomalies hépatiques, ont également été observés. Contrairement aux antipsychotiques dopaminergiques, KarXT semble induire peu d'effets extrapyramidaux et n'est pas associé à une prise de poids significative. Bien que ces résultats soient prometteurs, en particulier pour les patients ne tolérant pas bien les traitements classiques, une évaluation approfondie de sa sécurité et de son efficacité à long terme reste nécessaire. (15)

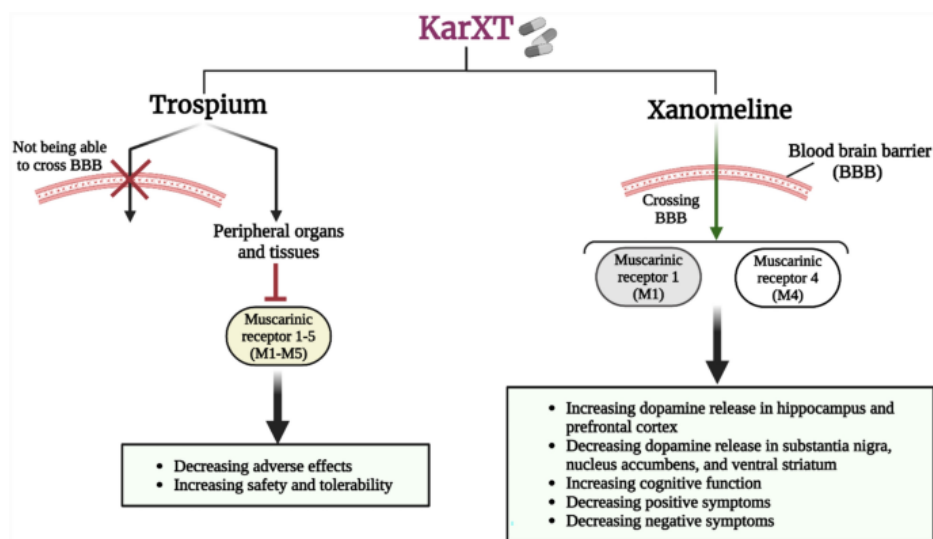


Figure 5 Mécanisme d'action périphérique et central de KarXT : rôle de la combinaison Trospium–Xanomeline (16)

6.1.1.1 Méthode :

Les essais EMERGENT-1, EMERGENT-2 et EMERGENT-3 sont des études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de KarXT (association de xanomeline, un agoniste muscarinique M1/M4, et de trospium, un antagoniste périphérique des récepteurs muscariniques) chez des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de psychose. Chaque essai a été mené sur une durée de cinq semaines, avec un schéma de titration flexible identique : après une dose initiale de 50 mg de xanomeline et 20 mg de trospium deux fois par jour, la posologie pouvait être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 125 mg/30 mg deux fois par jour, selon la tolérance du patient.

Les critères d'inclusion étaient similaires dans l'ensemble, mais avec certaines évolutions notables au fil des essais. Dans EMERGENT-1, les participants devaient être âgés de 18 à 60 ans, avec un diagnostic de schizophrénie posé selon les critères du DSM-5, et présenter un score total à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) supérieur ou égal à 80.

EMERGENT-2 a repris ces critères, tout en élargissant la tranche d'âge jusqu'à 65 ans et en exigeant en plus un score CGI-S (Clinical Global Impression - Severity) d'au moins 4 à l'inclusion. L'essai EMERGENT-3, tout en conservant la limite d'âge à 65 ans, a renforcé la rigueur des critères d'inclusion : le diagnostic de schizophrénie devait être confirmé par un entretien psychiatrique structuré (MINI, version 7.0.2), et le score PANSS devait non seulement se situer entre 80 et 120, mais aussi inclure un score ≥ 4 sur au moins deux items de la sous-échelle positive (P1 : délires, P2 : désorganisation conceptuelle, P3 : hallucinations, ou P6 : suspicion/persecution). De plus, EMERGENT-3 exigeait un score CGI-S ≥ 4 à la fois au screening et au moment de l'inclusion, et introduisait deux critères d'exclusion absents des études précédentes : les patients montrant une amélioration spontanée de 20 % ou plus du score PANSS entre le screening et la baseline étaient exclus, de même que ceux présentant des antécédents de résistance aux antipsychotiques (non-réponse à deux traitements antipsychotiques à dose adéquate).

Ces ajustements méthodologiques dans EMERGENT-3 visaient à renforcer la validité des résultats en assurant une plus grande homogénéité clinique de la population incluse et en limitant les biais liés à l'évolution naturelle des symptômes ou à la variabilité de réponse antérieure au traitement. (17)

6.1.1.2 Efficacité de Xanomeline-Trospium

Les trois essais EMERGENT ont évalué l'efficacité de KarXT (xanomeline-trospium) dans la prise en charge des épisodes aigus de schizophrénie, principalement à travers la variation du score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) sur cinq semaines de traitement. Dans l'étude EMERGENT-1 (phase 2, n = 182), KarXT a induit une réduction moyenne du score PANSS total de -17,4 points, contre -5,9 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne ajustée de -11,6 points ($p < 0,001$), avec une taille d'effet (Cohen's d) de 0,75. Cette amélioration globale s'accompagnait d'effets significatifs sur les sous-échelles positives (-5,6 vs -2,1 ; $p < 0,001$) et négatives (-3,5 vs -1,5 ; $p = 0,003$). Le score CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) diminuait également de manière significative avec KarXT (-1,0 point) par rapport au placebo (-0,3 point ; $p < 0,001$), traduisant une amélioration globale de la sévérité perçue.(18)

Dans EMERGENT-2 (phase 3, n = 252), les résultats confirment l'efficacité de KarXT avec une réduction moyenne du PANSS total de -21,2 dans le groupe KarXT contre -11,1 sous placebo, pour une différence ajustée de -10,1 points (IC 95 %, -13,4 à -6,8 ; $p < 0,0001$), et une taille d'effet de 0,61. L'amélioration était significative sur les sous-scores positifs (-6,7 vs -3,9 ; $p < 0,001$), négatifs (-4,3 vs -2,2 ; $p < 0,001$) et sur le facteur négatif de Marder (-3,8 vs -1,9 ; $p < 0,001$). Le score CGI-S s'améliorait également plus sous KarXT (-1,1 vs -0,6 ; $p < 0,001$). Enfin, une proportion significativement plus élevée de patients sous KarXT atteignait une réponse clinique (≥ 30 % de réduction du score PANSS) : 49 % contre 22 % sous placebo ($p < 0,001$).⁽¹⁾ L'essai EMERGENT-3 (phase 3, n = 256) rapportait des résultats similaires, avec une réduction du PANSS total de -20,6 points sous KarXT contre -12,2 sous placebo, pour une différence ajustée de -8,4 points (IC 95 %, -12,4 à -4,3 ; $p < 0,001$), et une taille d'effet de 0,60. Les sous-échelles PANSS positives (-6,3 vs -3,9 ; $p < 0,001$), négatives (-4,1 vs -2,6 ; $p = 0,005$) et le facteur négatif de Marder (-3,4 vs -2,0 ; $p = 0,007$) étaient également améliorés. Le score CGI-S diminuait significativement (-1,1 vs -0,6 ; $p < 0,001$), et la proportion de patients atteignant une amélioration ≥ 30 % du PANSS total était de 48,7 % sous KarXT contre 27,5 % sous placebo ($p = 0,002$).⁽¹⁹⁾

Dans l'ensemble, ces trois essais cliniques montrent une efficacité robuste et reproductible de KarXT, avec une amélioration significative des symptômes positifs, négatifs et globaux de la schizophrénie. Les tailles d'effet modérées à importantes (Cohen's d entre 0,60 et 0,75) soutiennent la pertinence clinique du traitement. Ces résultats confortent le potentiel de KarXT comme alternative thérapeutique aux antipsychotiques dopaminergiques, notamment chez les patients sensibles aux effets indésirables classiques.

6.1.1.3 Tolérabilité et innocuité

D'après l'analyse des études mentionnées précédemment (essais EMERGENT-1 et EMERGENT-2), des événements indésirables liés à l'agonisme des récepteurs muscariniques périphériques, tels que des nausées, vomissements, diarrhées, sueurs et hypersalivation, ont été rapportés, posant des défis significatifs pour la gestion de la tolérance. La majorité des événements indésirables cholinergiques avec KarXT étaient légers, survenaient précocement (c'est-à-dire au cours des 1-2 premières semaines) et étaient transitoires (1-13 jours). KarXT n'a été associé à aucun changement significatif du poids corporel, des paramètres métaboliques, de la somnolence ou des signes vitaux par rapport au placebo. Tous les effets

indésirables pro-cholinergiques dans le groupe KarXT étaient transitoires, en particulier les vomissements, qui se résolvait en un jour dans la plupart des cas et duraient au maximum trois jours. La durée médiane des nausées était de 9 jours avec KarXT et de 15 jours avec le placebo. Les événements indésirables anticholinergiques avec KarXT ont duré en médiane 13 jours pour la bouche sèche et 5 jours pour la constipation, contre respectivement 7 jours et 17 jours avec le placebo. Les valeurs NNH pour KarXT, dérivées des résultats de cet essai, étaient de 9 pour les nausées, 23 pour les vomissements, 8 pour la constipation et 13 pour la bouche sèche.(20)

L'étude EMERGENT-3 a montré que la combinaison xanoméline-trospium était bien tolérée, avec des événements indésirables (EI) rapportés chez 70,4 % des participants du groupe xanoméline-trospium, contre 50 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents (nausées, dyspepsie, vomissements, constipation, hypertension et diarrhée) étaient légers à modérés, survenaient principalement dans les deux premières semaines et étaient transitoires. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'EI étaient similaires entre les deux groupes (6,4 % pour xanoméline-trospium contre 5,5 % pour placebo). Aucun cas de dyskinesie tardive n'a été signalé, et les symptômes extrapyramidaux ou d'akathisie étaient rares et comparables entre les groupes.

La prise de poids moyenne était légèrement inférieure dans le groupe xanoméline-trospium (1,4 kg) par rapport au placebo (2,0 kg), avec une proportion moindre de participants ayant une augmentation de poids ≥ 7 % (6,4 % contre 13 %). L'incidence de la somnolence était faible (1,6 % pour xanoméline-trospium contre 0 % pour placebo). Une légère élévation transitoire de la pression artérielle (2 à 3 mm Hg) et de la fréquence cardiaque a été observée dans le groupe xanoméline-trospium, mais ces changements se sont atténués à la fin de l'essai. Aucune augmentation cliniquement significative de l'intervalle QTc n'a été notée. Ces résultats confirment une bonne tolérabilité du xanoméline-trospium, avec des effets secondaires gérables et transitoires.(19)

6.1.1.4 Études en cours et à venir

Selon les données des National Institutes of Health des États-Unis, quatre études sont en cours concernant l'association xanoméline-trospium pour traiter la schizophrénie et la psychose associée à la maladie d'Alzheimer (MA).

1. Une étude de phase 3, randomisée et contrôlée par placebo, évalue la prévention des rechutes chez 380 patients âgés de 55 à 90 ans souffrant de psychose liée à la MA, avec des doses de KarXT allant de 20/2 mg à 66,7/6,67 mg par jour.
2. Une autre étude de phase 3, ouverte et d'une durée de 56 semaines, suit 568 patients atteints de schizophrénie pour évaluer l'efficacité et la tolérabilité à long terme de incluent les changements des scores PANSS, Marder et CGI-S, ainsi que le taux de réponse à 52 semaines.
3. Une extension ouverte de phase 3 est en cours pour suivre 350 patients atteints de schizophrénie pendant 53 semaines avec des doses fixes de KarXT (125/30 mg deux fois par jour). L'incidence des effets indésirables et les changements des scores PANSS et CGI-S sont les principaux critères d'évaluation.
4. Une étude de phase 3 en Chine, avec une phase en double aveugle de 5 semaines suivie d'une extension ouverte de 12 semaines, évalue l'innocuité et l'efficacité de KarXT chez des patients hospitalisés souffrant de schizophrénie aiguë. L'objectif est de mesurer les variations des scores PANSS, avec un recrutement estimé de 158 participants(21).

En outre, plusieurs autres études sont prévues, y compris une extension de 54 semaines pour des patients atteints de psychose liée à la MA et une étude sur l'ajout de KarXT chez des patients schizophrènes avec une réponse inadéquate aux antipsychotiques actuels.

6.1.2 Emraclidine

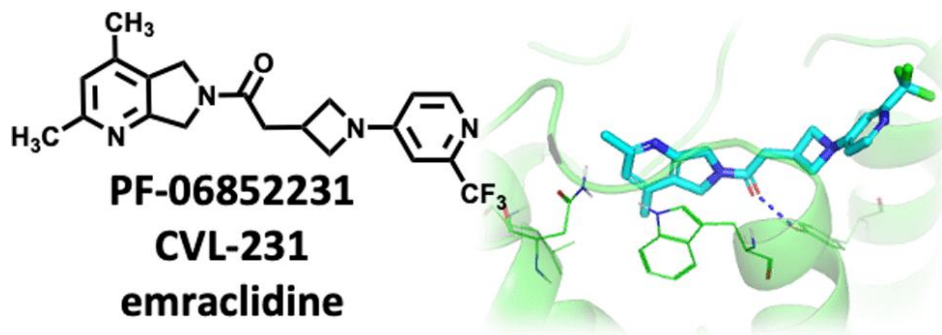


Figure 6 Structure chimique de l'Emraclidine (22)

Emraclidine (CVL-231) est un modulateur allostérique positif sélectif du récepteur muscarinique M4, offrant une approche innovante pour le traitement de la schizophrénie sans bloquer directement les récepteurs dopaminergiques D2, ce qui pourrait réduire les effets secondaires habituels tels que les troubles métaboliques et les symptômes extrapyramidaux (EPS). Lors d'un essai de phase 1b sur 81 patients adultes atteints de schizophrénie aiguë,

Emraclidine a montré une efficacité significative dans la réduction des symptômes mesurés par l'échelle PANSS, avec des tailles d'effet de 0,59 pour une dose de 20 mg deux fois par jour et de 0,68 pour une dose quotidienne de 30 mg. Le profil de sécurité s'est révélé favorable, sans effets extrapyramidaux ni perturbations métaboliques notables. Les effets indésirables les plus fréquents, tels que les céphalées, les nausées et la somnolence, étaient légers et transitoires. Une légère augmentation de la pression artérielle systolique et du rythme cardiaque a été observée, mais sans impact clinique significatif. Ces résultats prometteurs positionnent Emraclidine comme une alternative potentielle aux antipsychotiques classiques, avec un mécanisme d'action ciblé sur les récepteurs muscariniques M4, ouvrant la voie à des études de phase 2 pour confirmer son efficacité et sa tolérance à plus grande échelle.(15)

6.1.2.1 Méthode :

La méthode décrite dans cet essai clinique de phase 1b comprend deux parties randomisées menées aux États-Unis. **Partie A** : une étude à doses multiples ascendantes évaluant la sécurité et la tolérance de cinq doses d'emraclidine chez des patients atteints de schizophrénie stable. **Partie B** : une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, examinant la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de deux doses sélectionnées (30 mg une fois par jour et 20 mg deux fois par jour) chez des patients présentant une exacerbation aiguë de schizophrénie. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique et a suivi les lignes directrices internationales et les bonnes pratiques cliniques.

Les participants de la **Partie A** (âgés de 18 à 50 ans) étaient des patients stables avec un score PANSS ≤ 80 et CGI-S ≤ 4 . Ceux de la **Partie B** (âgés de 18 à 55 ans) avaient une schizophrénie aiguë avec un score PANSS ≥ 80 , un CGI-S ≥ 4 , et une exacerbation des symptômes dans les deux mois précédents. Les critères d'exclusion incluaient des diagnostics autres que la schizophrénie, une résistance aux antipsychotiques, ou des troubles médicaux augmentant les risques d'événements indésirables.

La randomisation a été effectuée via des codes générés par un tiers. La **Partie A** répartissait les patients selon un ratio 4:1 pour recevoir l'emraclidine ou un placebo. La **Partie B** répartissait les patients selon un ratio 1:1:1 pour recevoir l'emraclidine à deux doses différentes ou un placebo. La conception était masquée pour tous les intervenants, sauf pour un pharmacien indépendant dans la Partie A.

Les patients ont reçu les traitements pendant 14 à 42 jours selon les protocoles. Les évaluations incluaient des examens physiques, des électrocardiogrammes (ECG), des tests de

laboratoire, des échelles pour les symptômes extrapyramidaux, et la collecte des événements indésirables. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique ont été explorées via des analyses sanguines et des outils cliniques tels que l'échelle PANSS, la CGI-S et le test BACS.

Les analyses statistiques incluaient des modèles linéaires mixtes pour les mesures répétées afin de comparer les résultats entre les groupes, ainsi que des tests pour évaluer les taux de réponse. Les analyses étaient principalement descriptives, car les objectifs pharmacodynamiques étaient exploratoires et non conçus pour une puissance statistique formelle. Les résultats ont été analysés avec le logiciel SAS.(23)

6.1.2.2 Résultats

Dans la **partie A**, 49 participants ont été inclus (36 sous emraclidine et 8 sous placebo), principalement des hommes ($\geq 70\%$) et des personnes noires ($\geq 57\%$), avec un âge moyen de 38 ans pour le groupe emraclidine et de 35 ans pour le groupe placebo. Aucun événement indésirable grave ni décès n'a été rapporté, et les effets indésirables étaient principalement légers à modérés, incluant des céphalées (10%), des vertiges, de l'insomnie et un gain de poids (5% chacun). Les augmentations de la pression artérielle systolique et diastolique observées étaient faibles, transitoires et non cliniquement significatives. Aucun effet extrapyramidal, ni idée ou comportement suicidaire n'a été associé au traitement. Sur la base des résultats de sécurité et de tolérance, les doses de 30 mg une fois par jour et de 20 mg deux fois par jour ont été sélectionnées pour la partie B.(23)

Dans la **partie B**, 81 participants ont été inclus (27 dans chaque groupe : emraclidine 30 mg/jour, emraclidine 20 mg deux fois par jour, et placebo). Les participants étaient principalement des hommes ($\geq 70\%$) et des personnes noires ($\geq 63\%$), avec un âge moyen de 40 ans. Au départ, le score PANSS moyen était de 95, indiquant une schizophrénie modérée à sévère. Les effets indésirables étaient similaires entre les groupes ($\approx 52-56\%$), principalement légers ou modérés, avec des céphalées rapportées chez 28% des participants sous emraclidine. Aucun événement cardiovasculaire cliniquement significatif ou modification importante des ECG n'a été noté. Trois événements graves (COVID-19, overdose accidentelle de cocaïne, exacerbation de schizophrénie) ont été rapportés, mais ils n'étaient pas liés au traitement. Sur le plan de l'efficacité, emraclidine a montré une réduction significative des scores PANSS totaux par rapport au placebo : une diminution de 19,5 points pour la dose de 30 mg/jour ($p=0,023$) et de 17,9 points pour la dose de 20 mg deux fois par jour ($p=0,047$) à 42 jours. Des

améliorations significatives ont également été observées dans les sous-échelles PANSS (positif, négatif, psychopathologie générale) et le score CGI-S, avec une proportion plus élevée de participants atteignant une réduction d'au moins 30% des scores PANSS dans les groupes emraclidine par rapport au placebo (41% contre 11%, $p=0,028$).⁽²³⁾

En résumé, emraclidine, administré à 30 mg/jour ou 20 mg deux fois par jour, a démontré une efficacité antipsychotique prometteuse et une amélioration des symptômes de schizophrénie modérée à sévère, avec un profil de sécurité favorable et sans effets indésirables graves ou modifications cardiovasculaires significatives. Ces résultats soutiennent le développement clinique continu de l'emraclidine.

6.2 Les récepteurs associés aux amines traces TAAR1

Les amines à l'état de traces sont des substances endogènes présentes à l'état de traces dans l'organisme. Ils sont formés à partir d'acides aminés à l'intérieur du système nerveux central lors de la synthèse des monoamines lorsque certaines étapes enzymatiques sont omises. Ils sont couramment présents dans les denrées alimentaires et peuvent être produits et dégradés par le microbiote. Ces molécules n'agissent pas comme des neurotransmetteurs typiques ; à savoir, ils ne sont pas libérés lors de l'activation nerveuse. Il existe cinq principales amines traces humaines : la β -phényléthylamine, la p-tyramine, la tryptamine, la p-octopamine et la p-synéphrine.

Les récepteurs associés aux amines traces (TAAR) sont des récepteurs de la protéine G. Il existe six isoformes chez l'homme, et TAAR1 est la plus étudiée. À l'exception de TAAR1, tous les autres sous-types de TAAR ne sont exprimés que dans les neurones olfactifs. TAAR1 est présent dans plusieurs zones du SNC, y compris plusieurs centres du tronc cérébral monoamines et des zones de projection. Ils sont également exprimés dans la périphérie, où ils peuvent jouer un rôle dans la sécrétion d'hormones induites par les nutriments. La diaphonie entre TAAR1 et les principaux systèmes de neurotransmetteurs a été démontrée, suggérant que TAAR1 agit comme un régulateur dynamique (ou "rhéostat") de la dopamine (DA), du glutamate (Glu) et de la sérotonine (5-HT). Par conséquent, les amines traces qui interagissent avec ces récepteurs sont supposées maintenir la neurotransmission dans des limites « physiologiques » de fonctionnement, en cohérence avec la localisation de TAAR1 dans des régions clés des voies de neurotransmetteurs correspondantes.

Les récepteurs TAAR1 sont principalement localisés à l'intérieur des cellules. L'hypothèse mécanistique de la régulation de la dopamine est la suivante : lorsque les récepteurs TAAR1 sont activés par un agoniste endogène ou exogène, le complexe formé est transloqué à la surface de la cellule, où il interagit avec les récepteurs D2. Cette hétérodimérisation oriente la signalisation intracellulaire vers la cascade de transduction du signal inhibiteur via la protéine G (Gi), ce qui inhibe la synthèse et la libération de dopamine, plutôt que vers la voie excitatrice de la β -arrestine-2, associée à la production de GSK-3 et à une surstimulation des voies dopaminergiques.

Au niveau présynaptique, l'amplification de la voie Gi entraîne une inhibition de la libération de dopamine (DA). Au niveau postsynaptique, cette même amplification réduit la production de GSK-3, ce qui diminue la stimulation excessive des récepteurs postsynaptiques. Par conséquent, les médicaments ciblant TAAR1 représentent une approche prometteuse pour la modulation indirecte de la dopamine, offrant des perspectives innovantes pour le traitement des troubles associés à une dysrégulation dopaminergique.(24)

6.2.1 Ulotaront SEP-363856 :

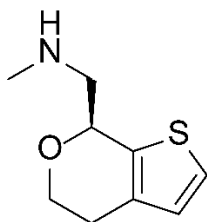


Figure 7 Structure chimique de l'Ulotaront (SEP-363856) (25)

L'ulotaront est un agoniste du récepteur TAAR1 (récepteur associé aux amines à l'état de traces) qui agit également sur les récepteurs 5-HT1A. Actuellement en phase III de développement clinique pour le traitement de la schizophrénie, il a récemment été proposé pour une dénomination commune internationale (DCI). Il rejoint ainsi le ralmitaront, un autre agoniste partiel de TAAR1, dans la nouvelle classe des médicaments « -taront ». L'ulotaront est le premier de cette classe à prouver son efficacité dans un essai clinique de phase 2, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, auprès de patients souffrant de schizophrénie aiguë, offrant ainsi un potentiel « nouveau paradigme thérapeutique ». Sur la

base de ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis lui a accordé la désignation de thérapie révolutionnaire pour le traitement de la schizophrénie.

La capacité du récepteur TAAR1 à moduler les circuits dopaminergiques a suscité un intérêt important, notamment dans le contexte de la schizophrénie et de la psychose. Les agonistes de TAAR1 réduisent l'activation neuronale dans l'aire tegmentale ventrale et la libération de dopamine. Les effets inhibiteurs de TAAR1 sont plus marqués en conditions hyperdopaminergiques, comme chez les patients schizophrènes, souvent caractérisés par une capacité accrue de synthèse de dopamine, un phénomène non traité par les antipsychotiques actuels.(26)

Contrairement à ces médicaments, les agonistes de TAAR1 n'induisent pas de catalepsie et ne semblent pas provoquer d'effets secondaires extrapyramidaux. TAAR1 pourrait également jouer un rôle dans la régulation métabolique, en particulier dans la gestion du poids et du comportement alimentaire. Des études montrent que les agonistes de TAAR1 peuvent réduire la prise de poids, améliorer la tolérance au glucose et diminuer les niveaux de triglycérides, ce qui suggère un potentiel pour traiter à la fois les symptômes de la schizophrénie et les comorbidités métaboliques.(27)

Les preuves précliniques actuelles positionnent les agonistes de TAAR1 comme des candidats prometteurs pour traiter la schizophrénie, tout en offrant des avantages métaboliques significatifs, sans provoquer de troubles moteurs

6.2.1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du SEP-363856 n'a pas encore été entièrement élucidé. Les données précliniques suggèrent que l'agonisme des récepteurs associés aux amines traces 1 (TAAR1) et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT de type 1A (5-HT1A) contribue à son efficacité. Selon ces données, le médicament inhibe l'activité d'un sous-ensemble de neurones dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale, en partie grâce à l'agonisme de TAAR1. Cet effet inhibiteur est cohérent avec des rapports montrant une inhibition des neurones dopaminergiques via l'activation de TAAR1. Plusieurs études ont suggéré que le récepteur TAAR1, couplé aux protéines G, joue un rôle dans la modulation des circuits dopaminergiques et pourrait constituer une cible thérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie.

En plus de son effet inhibiteur sur les neurones de l'aire tegmentale ventrale, le SEP-363856 réduit l'augmentation de la synthèse de dopamine striatale induite par la kétamine chez la

souris, une observation qui suggère qu'il pourrait moduler les dysfonctionnements présynaptiques de la dopamine, un facteur possible de la pathophysiologie de la schizophrénie. Le médicament exerce également une activité fonctionnelle au niveau du récepteur 5-HT1A, ce qui, dans des modèles rongeurs, inhibe l'activité des neurones du noyau du raphé dorsal et atténue partiellement l'hyperactivité induite par la phencyclidine via l'activation des récepteurs 5-HT1A. Les études précliniques et cliniques ont impliqué les agonistes des récepteurs 5-HT1A comme ayant également un rôle potentiel dans le traitement de la schizophrénie.

Ces éléments suggèrent que le SEP-363856 pourrait représenter une nouvelle classe d'agent psychotrope avec un mécanisme d'action sans liaison aux récepteurs D2 pour le traitement des psychoses dans la schizophrénie. Un essai randomisé, contrôlé par placebo, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du SEP-363856 chez des patients présentant une exacerbation aiguë de schizophrénie.(28)

6.2.1.2 Méthode

L'étude, conçue et financée par Sunovion Pharmaceuticals, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du SEP-363856 dans le traitement des épisodes aigus de schizophrénie. Après obtention du consentement éclairé écrit, les patients ont été sélectionnés selon des critères d'inclusion stricts : âge compris entre 18 et 40 ans, diagnostic de schizophrénie posé depuis au moins six mois selon les critères du DSM-5, exacerbation aiguë des symptômes psychotiques datant de moins de deux mois, score ≥ 4 sur l'échelle CGI-S et score PANSS total ≥ 80 . Les patients ayant été hospitalisés trois fois ou plus pour schizophrénie, ou recevant un antipsychotique injectable à action prolongée dans les 30 jours précédant l'inclusion, étaient exclus.

L'essai s'est déroulé sur 34 sites répartis entre l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord. Il comprenait une phase de dépistage et de wash-out pouvant aller jusqu'à 14 jours, suivie d'un traitement en double aveugle pendant quatre semaines, puis d'un suivi final sept jours après l'arrêt du traitement. La randomisation, effectuée de manière centralisée, attribuait aux patients une prise quotidienne de SEP-363856 (à la dose de 50 mg ou 75 mg) ou un placebo, avec possibilité d'ajustement posologique selon l'évaluation clinique.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score total PANSS à la quatrième semaine. Les critères secondaires comprenaient notamment l'évolution des scores CGI-S, BNSS,

MADRS, ainsi que le taux de réponse PANSS défini par une amélioration $\geq 20\%$. La sécurité a été évaluée à travers le recueil des effets indésirables, des examens cliniques, des analyses biologiques, des électrocardiogrammes, et des échelles spécifiques mesurant les symptômes extrapyramidaux, la suicidabilité et la qualité du sommeil.

L'analyse statistique a été conduite selon une approche en intention de traiter modifiée (mITT), avec un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) pour les critères principaux, complété par des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact des données manquantes. Les résultats secondaires étaient exprimés sous forme d'estimations ponctuelles accompagnées d'intervalles de confiance non ajustés à 95 %. Enfin, les données de tolérance ont été présentées de manière descriptive. Ce protocole rigoureux permet ainsi une évaluation complète et fiable du profil d'efficacité et de tolérance du SEP-363856 dans le cadre du traitement de la schizophrénie aiguë.(28)

6.2.1.3 Résultat

6.2.1.3.1 Efficacité

Après quatre semaines de traitement, la réduction moyenne ajustée du score PANSS total était de $-17,2$ points dans le groupe SEP-363856, contre $-9,7$ points dans le groupe placebo, correspondant à une différence moyenne ajustée de $-7,5$ points (intervalle de confiance à 95 % : $-11,9$ à $-3,0$; $p = 0,001$). Des améliorations significatives ont également été observées sur plusieurs dimensions secondaires, notamment le score CGI-S ($-0,5$ point), la sous-échelle PANSS positive ($-1,7$), la sous-échelle négative ($-1,5$) et la psychopathologie générale ($-4,3$). Les évaluations secondaires ont également mis en évidence une amélioration des symptômes négatifs mesurée par le BNSS ($-4,3$) ainsi qu'une réduction des symptômes dépressifs via le MADRS ($-1,8$). Par ailleurs, une réponse PANSS (définie comme une amélioration $\geq 20\%$ du score total) a été observée chez $64,6\%$ des patients traités par SEP-363856, contre $44,0\%$ dans le groupe placebo, avec un odds ratio de $2,6$ (IC 95 % : $1,4$ à $4,9$). Ces résultats ont été confirmés par les analyses de sensibilité et les analyses stratifiées par pays. Toutefois, les comparaisons relatives aux critères secondaires n'ayant pas été ajustées pour les tests multiples, les conclusions à leur sujet doivent être interprétées avec prudence.(28)

6.2.1.3.2 Sécurité

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez $5,8\%$ des patients sous SEP-363856 et $1,6\%$ sous placebo, incluant un décès dans le groupe SEP-363856 lié à des

comorbidités cardiovasculaires préexistantes. Les effets extrapyramidaux étaient rares et similaires entre les groupes (3,3 % SEP-363856, 3,2 % placebo). L'insomnie était moins fréquente avec SEP-363856 (3,3 % contre 10,4 % placebo). SEP-363856 était associé à une amélioration de la qualité du sommeil (score PSQI : -2,5 contre -1,7 pour placebo).

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les signes vitaux, l'IMC, les valeurs métaboliques, ou les anomalies électrocardiographiques entre les groupes. Aucun allongement du QTcF >450 ms ou augmentation >60 ms n'a été noté. Le traitement a montré un bon profil de tolérance générale et une absence d'augmentation significative des effets indésirables liés au mouvement.

Ces résultats montrent une efficacité supérieure de SEP-363856 par rapport au placebo dans l'amélioration des symptômes de la schizophrénie, avec un profil de sécurité acceptable.(28)

6.2.1.4 Discussion

Dans un essai de 4 semaines à doses flexibles, le SEP-363856, un traitement pour la schizophrénie sans liaison aux récepteurs D2 de la dopamine, a montré une réduction significative du score total de la PANSS par rapport au placebo, critère principal d'efficacité. Les résultats secondaires, incluant la CGI-S et les sous-échelles positive, négative et de psychopathologie générale de la PANSS, étaient cohérents avec l'analyse principale. Le SEP-363856 a également démontré des effets sur les symptômes négatifs, évalués par la BNSS et les scores factoriels de la PANSS transformés selon l'UPSM, bien que l'absence d'ajustement pour comparaisons multiples limite la portée de ces conclusions secondaires. Une extension en ouvert sur 26 semaines a révélé une réduction supplémentaire du score total de la PANSS, mais l'absence de groupe contrôle empêche d'en tirer des conclusions définitives. Le traitement a été bien toléré, avec des taux d'arrêt comparables au placebo (21,7 % contre 20,8 %) et une faible incidence de symptômes extrapyramidaux ou d'effets sur la prolactine. Le SEP-363856 a entraîné une légère prise de poids (0,3 kg), des réductions du cholestérol total et LDL, sans anomalies métaboliques ou électrocardiographiques significatives. Les limites de l'étude incluent sa courte durée, des critères d'inclusion restrictifs excluant les patients de plus de 40 ans et ceux ayant eu plus de deux hospitalisations, et l'absence d'ajustement statistique pour les analyses secondaires. En conclusion, le SEP-363856, dont le mécanisme d'action implique TAAR1 et les récepteurs 5-HT1A sans interaction avec les récepteurs D2, a démontré une efficacité supérieure au placebo sur la PANSS. Des études plus

longues et étendues sont nécessaires pour confirmer ses effets à long terme, sa sécurité et son efficacité par rapport aux traitements existants.

6.2.1.5 Etude ouverte d'extension :

L'étude ouverte d'extension sur 26 semaines a été menée auprès des patients ayant terminé l'étude initiale de 4 semaines. Elle a été conçue pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de l'ulotaront chez les patients atteints de schizophrénie.

6.2.1.5.1 Méthode :

Cette étude d'extension ouverte, menée dans plusieurs régions, visait à évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de l'ulotaront chez des adultes atteints de schizophrénie ayant terminé une étude initiale randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle de 4 semaines (NCT02969382). L'étude, réalisée entre janvier 2017 et janvier 2019 dans 32 sites cliniques répartis sur cinq pays (Hongrie, Roumanie, Russie, Ukraine et États-Unis), incluait une phase de traitement ouvert de 26 semaines suivie d'une semaine de suivi sans traitement. Les patients inclus étaient âgés de 18 à 40 ans, répondaient aux critères DSM-5 pour la schizophrénie depuis au moins 6 mois, et avaient un score PANSS total ≥ 80 . Après avoir obtenu leur consentement éclairé, les participants ont été transférés directement de l'étude aiguë à l'étude d'extension, où ils ont reçu un traitement flexible d'ulotaront (25 à 75 mg/jour), ajusté en fonction de leur tolérance.

Les évaluations ont été effectuées de manière hebdomadaire pendant les 4 premières semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24, avec une évaluation finale à la semaine 26 et une visite de suivi à la semaine 27. La sécurité a été mesurée via les événements indésirables (EI), les événements graves (EIG), les paramètres vitaux, l'indice de masse corporelle, la circonférence de la taille, les tests biologiques, l'électrocardiographie, et des échelles spécifiques aux symptômes extrapyramidaux ainsi qu'à la suicidabilité (C-SSRS). La qualité du sommeil a été évaluée par l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI).

L'efficacité a été mesurée par des outils standardisés, incluant les scores PANSS (total, sous-échelles et facteurs transformés UPSM), CGI-S, BNSS, MADRS, et UPSA-B. La récurrence des symptômes (rechute) a été évaluée chez les patients ayant répondu cliniquement au traitement aigu (amélioration ≥ 20 % du score PANSS total et score CGI-S ≤ 4), selon des critères définis comme une augmentation du score PANSS de ≥ 30 %, une réhospitalisation, ou l'émergence d'idées suicidaires/homicidaires. Des estimations de Kaplan-Meier ont été

utilisées pour analyser le temps médian jusqu'à l'interruption du traitement et les probabilités de rechute.

Les analyses de sécurité, basées sur les patients ayant reçu au moins une dose d'ulotaront, ont été descriptives et comprenaient l'incidence des EI, les changements dans les paramètres cliniques et les scores de suicidabilité. Les changements d'efficacité ont été décrits à l'aide de statistiques descriptives (moyennes, écarts-types, intervalles de confiance à 95 %) et d'estimations d'effet à l'intérieur du groupe. Les résultats fournissent une base pour évaluer l'ulotaront comme traitement potentiel à long terme pour la schizophrénie.(29)

6.2.1.5.2 Résultat :

Dans cette étude d'extension ouverte sur 26 semaines, 157 patients (81,3 %) ayant terminé l'essai initial de 4 semaines en double aveugle et contrôlé par placebo ont poursuivi le traitement par ulotaront, comprenant 78 patients initialement traités par ulotaront et 79 patients ayant basculé de placebo à ulotaront. Au total, 66,9 % des patients (105) ont achevé les 26 semaines de traitement. Une amélioration continue des scores de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a été observée, avec une réduction moyenne de -22,6 points du score total PANSS entre le départ en double aveugle et la semaine 26. Les sous-échelles PANSS (positive, négative et psychopathologie générale) ont également montré des améliorations significatives, avec des réductions allant de -4,0 à -12,9 points selon les groupes. Les taux de réponse (réduction ≥ 30 % du score total PANSS) étaient élevés, atteignant 94,1 % pour les patients initialement sous ulotaront et 92,5 % pour ceux sous placebo. De plus, une diminution des symptômes dépressifs, mesurée par l'échelle MADRS, a été constatée, avec des réductions moyennes allant de -3,5 à -5,5 points.

Sur le plan de la sécurité, l'incidence globale des effets indésirables (EI) était de 56,4 %, avec des événements fréquents tels que schizophrénie (12,2 %), maux de tête (11,5 %), insomnie (8,3 %) et anxiété (5,1 %). Les effets extrapyramidaux étaient rares (3,2 % des patients), et aucun événement cliniquement significatif n'a été observé. Les variations métaboliques étaient minimales, avec une réduction moyenne de -0,3 kg du poids corporel et des améliorations des paramètres lipidiques, notamment une diminution du cholestérol LDL (-9 mg/dL) et des triglycérides (-5 mg/dL). Aucun changement cliniquement significatif des niveaux de prolactine n'a été rapporté. Les signes vitaux et les ECG sont restés stables, sans allongement significatif de l'intervalle QTcF. En conclusion, le traitement par ulotaront sur 26

semaines a démontré une efficacité durable sur les symptômes de la schizophrénie, avec un bon profil de tolérabilité et de sécurité, tout en ayant des effets métaboliques et endocriniens limités. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats sur des périodes plus longues et des populations élargies.(29)

6.2.1.5.3 Discussion

Cette étude multirégionale ouverte a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ulotaront (25–75 mg/jour) sur 26 semaines chez des adultes atteints de schizophrénie ayant complété un essai initial de 4 semaines en double aveugle contrôlé par placebo. Le traitement à long terme avec l'ulotaront, un agoniste des récepteurs TAAR1 et 5-HT1A, a montré un profil d'effets indésirables cohérent avec son mécanisme sans liaison aux récepteurs D2. Aucun changement cliniquement significatif n'a été observé dans les niveaux de prolactine, les échelles des troubles du mouvement ou les paramètres métaboliques. L'incidence des symptômes parkinsoniens et de l'akathisie était faible. Parmi les rares événements indésirables graves, seuls trois n'étaient pas liés à la schizophrénie (idées suicidaires, dépression et hémorragie utérine), et les événements graves restaient rares (5,1 %). Ces résultats prolongent les données favorables de tolérabilité issues de l'étude initiale à court terme, positionnant l'ulotaront comme une option bien tolérée pour le traitement de la schizophrénie.

Le taux d'achèvement de l'étude sur 26 semaines était de 67 %, supérieur aux taux de 39 à 65 % observés dans d'autres études à long terme sur les antipsychotiques atypiques. Ce résultat pourrait être attribué à la sécurité et à la tolérabilité de l'ulotaront, réduisant les abandons. De plus, l'ulotaront a été associé à des réductions modestes du poids, du cholestérol LDL et des triglycérides, sans impact notable sur l'hémoglobine glyquée, ce qui le rend adapté à une utilisation à long terme chez une population à haut risque cardiovasculaire.

En termes d'efficacité, des améliorations durables des symptômes de la schizophrénie ont été observées, mesurées par la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), avec une réduction continue des scores positifs, négatifs et de psychopathologie générale. Les symptômes dépressifs, présents chez environ 25 % des patients au départ (score MADRS moyen de 12,6), se sont également améliorés, le score moyen chutant en dessous de 5 à la semaine 26, indiquant l'absence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs.

Les limites de l'étude incluent son design ouvert, la restriction aux patients ≤40 ans et un biais potentiel de sélection, bien que la présence de patients initialement randomisés pour le

placebo ait atténué cet effet. Malgré ces limites, l'ulotaront a démontré une efficacité, une sécurité et une tolérabilité durables en tant que traitement à long terme pour la schizophrénie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et explorer le potentiel des agonistes TAAR1 en tant que nouvelle classe d'antipsychotiques.(29)

6.2.1.6 Limites :

Les limites identifiées dans cet examen incluent plusieurs aspects. Premièrement, les données disponibles sur les agonistes de TAAR1 sont limitées, avec des informations humaines principalement axées sur l'ulotaront et le ralmitaront, rendant difficile la généralisation à l'ensemble de cette classe de médicaments. Les études ont également été menées principalement aux États-Unis et en Europe de l'Est, ce qui limite la représentation des pays du Sud.

Deuxièmement, l'analyse s'est concentrée sur les essais cliniques randomisés (ECR), excluant les études observationnelles et non contrôlées. Ces dernières, bien qu'offrant des informations utiles, comme des données sur la pharmacocinétique ou les associations entre TAAR1 et la schizophrénie, n'ont pas été intégrées. De plus, les études animales incluses se limitaient aux modèles *in vivo* de psychose, laissant de côté les modèles non conventionnels ou *in vitro*.

Enfin, l'hétérogénéité n'a pu être explorée en raison du faible nombre d'études humaines disponibles. Des données individuelles des participants sont nécessaires pour analyser des facteurs tels que l'âge, le sexe ou la gravité initiale de la maladie, et pour comprendre les résultats parfois modestes observés dans les essais de phase III sur l'ulotaront. Ces limitations soulignent également les défis liés à la validité et à la traduisibilité des modèles animaux de psychose, nécessitant des améliorations méthodologiques pour mieux refléter cette condition complexe. (30)

7 Discussions :

Malgré les avancées réalisées avec les antipsychotiques de première et deuxième génération, le traitement de la schizophrénie reste aujourd'hui largement insatisfaisant. Les approches classiques reposent essentiellement sur l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2, une stratégie qui a certes permis de contrôler efficacement les symptômes positifs (hallucinations, délires), mais qui demeure peu efficace contre les symptômes négatifs (aboulie, repli social, émoussement affectif) et les troubles cognitifs, pourtant centraux dans le handicap fonctionnel de la maladie. De plus, les effets indésirables associés aux

antipsychotiques existants – effets extrapyramidaux, prise de poids, syndrome métabolique – réduisent considérablement l’adhésion au traitement et la qualité de vie des patients.

Face à ces limites, plusieurs stratégies innovantes se sont développées autour de cibles dites « non dopaminergiques », parmi lesquelles les récepteurs muscariniques (M1/M4) et TAAR1 (trace amine-associated receptor 1). Ces approches visent à corriger les déséquilibres neurobiologiques de la schizophrénie sans passer par le blocage direct des récepteurs D2, dans le but d’améliorer la tolérance tout en conservant l’efficacité symptomatique. Toutefois, cette désignation « non dopaminergique » mérite d’être nuancée. En réalité, bon nombre de ces nouvelles molécules exercent leurs effets par une modulation indirecte de la transmission dopaminergique. Les agonistes TAAR1, par exemple, régulent la libération de dopamine en inhibant l’activité neuronale mésolimbique. De même, les modulateurs muscariniques M4 peuvent agir via des boucles de rétrocontrôle striatales, impactant également le tonus dopaminergique. En ce sens, la dopamine reste une cible commune, bien que régulée par d’autres voies neurochimiques.

Un des intérêts majeurs de ces nouvelles approches réside dans leur profil d’effets indésirables plus favorable. Contrairement aux antipsychotiques D2, les traitements comme l’ulotaront ou le xanoméline-trospium sont associés à une incidence nettement plus faible d’effets extrapyramidaux et métaboliques. Par exemple, les études EMERGENT ont montré que le xanoméline-trospium ne provoque ni catalepsie ni prise de poids significative. De manière similaire, l’ulotaront semble bien toléré sur le plan moteur et pourrait même exercer un effet bénéfique sur certains paramètres métaboliques. Cette meilleure tolérance pourrait représenter une avancée majeure, notamment pour les patients intolérants ou non adhérents en raison des effets indésirables des traitements classiques.

En ce qui concerne les symptômes négatifs et cognitifs, les données cliniques sont encourageantes mais encore insuffisantes. Le xanoméline-trospium a montré des améliorations modérées sur les sous-échelles PANSS liées aux symptômes négatifs, tandis que l’emraclidine, modulateur sélectif des récepteurs M4, a été étudié pour son impact potentiel sur les fonctions cognitives. Néanmoins, ces effets restent à confirmer par des essais dédiés, car les résultats disponibles sont souvent issus d’analyses post hoc ou de sous-populations. Quant à l’ulotaront, son mécanisme via TAAR1 pourrait théoriquement agir favorablement sur la cognition, mais les essais cliniques n’ont pas encore établi d’effet net et durable sur cette dimension.

La place clinique de ces molécules reste aujourd'hui incertaine. La majorité des essais ont évalué ces traitements en monothérapie, sans comparaison directe avec les antipsychotiques dopaminergiques standards, ni étude de combinaison. En l'état, il est donc difficile de savoir si ces médicaments pourraient les remplacer, ou s'ils trouveraient leur utilité dans des indications spécifiques : patients résistants, patients avec symptômes négatifs prédominants, ou profils métaboliques à risque. De plus, aucun essai n'a encore évalué ces options dans le cadre de la schizophrénie résistante, qui concerne pourtant jusqu'à 30 % des patients. Ce manque de données comparatives limite pour l'instant leur intégration dans les recommandations cliniques.

D'autres défis doivent également être pris en compte : la durabilité de l'efficacité, le coût de ces traitements innovants, leur accessibilité, ainsi que leur acceptabilité par les cliniciens. Le développement de ces approches devra nécessairement s'accompagner d'une médecine plus personnalisée, capable d'identifier les sous-groupes de patients qui en bénéficieraient le plus. L'intégration de biomarqueurs, de profils transcriptomiques ou d'outils de pharmacogénomique pourrait jouer un rôle clé dans cette transition vers des traitements ciblés. En parallèle, une meilleure compréhension des interactions entre les systèmes dopaminergique, glutamatergique, cholinergique et TAAR1, soutenue par les progrès en neuroimagerie et en neurosciences translationnelles, sera indispensable pour affiner les indications et optimiser les stratégies thérapeutiques futures.

En conclusion, bien que ces traitements émergents n'aient pas encore trouvé leur pleine place dans l'arsenal thérapeutique de la schizophrénie, ils ouvrent une voie nouvelle et prometteuse. Leur potentiel en termes de tolérance, d'efficacité symptomatique élargie et de personnalisation du traitement représente une opportunité importante. Toutefois, leur mise en œuvre en pratique clinique devra s'appuyer sur des preuves solides, issues d'essais contrôlés à long terme et de stratégies de déploiement cohérentes dans les systèmes de soins.

8 Conclusion

En conclusion, ce mémoire met en évidence les limites des traitements antipsychotiques actuels, principalement centrés sur le blocage des récepteurs dopaminergiques. Bien qu'efficaces sur les symptômes positifs, ces traitements restent insuffisants pour améliorer les symptômes cognitifs et négatifs, et leur profil d'effets indésirables

compromet souvent l'observance et la qualité de vie des patients. Les avancées dans la compréhension de la schizophrénie ont permis d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques ciblant d'autres systèmes, comme les récepteurs muscariniques, glutamatergiques et TAAR1. Des molécules telles que le xanoméline-trospium, l'emraclidine ou encore l'ulotaront offrent des perspectives encourageantes : elles pourraient traiter un spectre plus large de symptômes, avec une meilleure tolérance. Cependant, plusieurs défis restent à relever, notamment la validation de leur efficacité et tolérabilité à long terme, leur accessibilité et leur intégration dans une approche globale. Ces innovations renforcent l'idée qu'un traitement efficace de la schizophrénie doit être à la fois pharmacologique, psychosocial et individualisé. Si les données cliniques futures confirment ces premiers résultats, ces approches pourraient durablement transformer la prise en charge de la maladie.

Reference:

1. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 13 janv 2024;403(10422):160-70.
2. Gomes FV, Grace AA. Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention. *Int J Mol Sci*. 25 avr 2021;22(9):4467.
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 2022;399(10323):473-86.
4. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1753-61.
5. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations - PubMed [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402500/>
6. Harris A. Approach to schizophrenia. *Intern Med J*. avr 2023;53(4):473-80.
7. Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging Treatments in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 15 févr 2022;83(1):SU21024IP1.
8. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biała G. New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci*. 13 sept 2022;23(18):10624.
9. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry*. 7 sept 2021;82(5):MY20096AH1C.
10. Gomes FV, Grace AA. Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention. *Int J Mol Sci*. 25 avr 2021;22(9):4467.
11. Krystal JH, Kane JM, Correll CU, Walling DP, Leoni M, Duvvuri S, et al. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *Lancet Lond Engl*. 17 déc 2022;400(10369):2210-20.
12. Syed YY. Xanomeline/Trospium Chloride: First Approval. *Drugs*. 1 janv 2025;85(1):103-9.
13. Cobenfy (Xanomeline-Trospium Chloride): A New Frontier in Schizophrenia Management - PubMed [Internet]. [cité 28 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39525169/>
14. Kaul I, Sawchak S, Claxton A, Sauder C, Hassman HH, Kakar R, et al. Efficacy of xanomeline and trospium chloride in schizophrenia: pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophr Heidelb Ger*. 2 nov 2024;10(1):102.
15. Kantrowitz JT, Correll CU, Jain R, Cutler AJ. New Developments in the Treatment of Schizophrenia: An Expert Roundtable. *Int J Neuropsychopharmacol*. 31 mai 2023;26(5):322-30.

16. Current Findings and Potential Mechanisms of KarXT (Xanomeline–Trospium) in Schizophrenia Treatment | Clinical Drug Investigation [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-024-01377-9?fromPaywallRec=true>
17. Ramey OL, Silva Almodóvar A. Xanomeline-Trospium: A Novel Therapeutic for the Treatment of Schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 27 mars 2025;10600280251324642.
18. Weiden PJ, Breier A, Kavanagh S, Miller AC, Brannan SK, Paul SM. Antipsychotic Efficacy of KarXT (Xanomeline-Trospium): Post Hoc Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale Categorical Response Rates, Time Course of Response, and Symptom Domains of Response in a Phase 2 Study. *J Clin Psychiatry*. 11 mai 2022;83(3):21m14316.
19. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, et al. Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2024;81(8):749-56.
20. Correll CU, Angelov AS, Miller AC, Weiden PJ, Brannan SK. Safety and tolerability of KarXT (xanomeline-trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophr Heidelb Ger*. 3 déc 2022;8(1):109.
21. Vasiliu O, Budeanu B, Cătănescu M Ștefan. The New Horizon of Antipsychotics beyond the Classic Dopaminergic Hypothesis—The Case of the Xanomeline–Trospium Combination: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 9 mai 2024;17(5):610.
22. Design and Synthesis of Clinical Candidate PF-06852231 (CVL-231): A Brain Penetrant, Selective, Positive Allosteric Modulator of the M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *J Med Chem*. 11 juill 2024;67(13):10831-47.
23. Krystal JH, Kane JM, Correll CU, Walling DP, Leoni M, Duvvuri S, et al. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *Lancet Lond Engl*. 17 déc 2022;400(10369):2210-20.
24. Tsapakis EM, Diakaki K, Miliaras A, Fountoulakis KN. Novel Compounds in the Treatment of Schizophrenia—A Selective Review. *Brain Sci*. 11 août 2023;13(8):1193.
25. Drug Hunter [Internet]. [cité 27 juill 2025]. ulotaront. Disponible sur: <https://drughunter.com/molecule/ulotaront>
26. Achtyes ED, Hopkins SC, Dedic N, Dworak H, Zeni C, Koblan K. Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2023;273(7):1543-56.
27. Dedic N, Wang L, Hajos-Korcsok E, Hecksher-Sørensen J, Roostalu U, Vickers SP, et al. TAAR1 agonists improve glycemic control, reduce body weight and modulate neurocircuits governing energy balance and feeding. *Mol Metab*. févr 2024;80:101883.
28. Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1497-506.

29. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study - PubMed [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34887427/>
30. Siafis S, Chiochia V, Macleod MR, Austin C, Homiar A, Tinsdeall F, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: a living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. Wellcome Open Res [Internet]. 19 juill 2024 [cité 30 déc 2024];9. Disponible sur: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/trace-amine-associated-receptor-1-taar1-agonism-for-psychosis-a-1>

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère, dont le traitement repose principalement sur les antipsychotiques dopaminergiques. Toutefois, ces médicaments présentent des limites importantes : leur efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs est limitée, et leur tolérance est souvent médiocre.

Ce mémoire s'intéresse aux approches thérapeutiques non dopaminergiques, en particulier les molécules ciblant les récepteurs TAAR1 (ulotaront) et muscariniques M1/M4 (KarXT). À travers l'analyse critique des essais cliniques récents (EMERGENT-1, 2 et 3), ce travail met en évidence une efficacité significative de ces traitements sur l'ensemble des dimensions symptomatiques de la schizophrénie, avec un profil de tolérance favorable et sans effets extrapyramidaux.

Ces résultats suggèrent l'intérêt de ces nouvelles cibles comme alternative ou complément aux antipsychotiques classiques. Néanmoins, des études supplémentaires restent nécessaires pour confirmer leur efficacité à long terme et mieux définir leur place dans la stratégie thérapeutique.