

## La sarcosine et le LY404039 : deux nouveaux traitements de schizophrénie ?

Sylvain PIROT

### A. La sarcosine

Nous avons déjà évoqué à plusieurs reprises dans *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie : parce que les antagonistes des récepteurs de type N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), tels que la phencyclidine, le MK-801 ou la kétamine induisent chez l'homme des effets psychomimétiques patents – incluant des signes positifs mais aussi des troubles négatifs et cognitifs – et reproduisent plusieurs des altérations morphologiques et physiologiques qui caractérisent la schizophrénie – réduction de la synthèse de parvalbumine dans les interneurons GABAergiques ; déficit du traitement de l'information visuelle mettant en jeu le système parvocellulaire...-, l'hypothèse que les symptômes de la schizophrénie puissent correspondre (au moins en partie) à un état d'**hypofonctionnement glutamatergique**, notamment au niveau des neurones efférents du cortex préfrontal, a été formulée dès les années 80 (pour détails, voir NPTD n° 27 p 25-43 et le chapitre B ; pour revues récentes 1, 2).

Cette hypothèse, qui s'appuie sur de nombreuses données obtenues pour la plupart chez l'animal, constitue ainsi la rationalité des nombreux essais cliniques ayant récemment étudié l'effet des **agonistes directs du site modulateur glycine situé sur le récepteur NMDA**, chez des sujets atteints de schizophrénie chronique et stabilisés par un traitement neuroleptique conventionnel ou atypique autre que la clozapine : quel que soit l'agoniste utilisé (glycine, D-sérine, D-cyclosérine ou D-alanine), tous les essais – ou presque : voir 3 – concluent en une amélioration significative, avoisinant les 15 %, des symptômes négatifs, certains signalant une amélioration des symptômes positifs et des scores cognitifs (pour revues 4,5). Ces études demandent toutefois à être confirmées, ne serait-ce que parce qu'elles portent pour nombre d'entre elles sur des effectifs réduits, la seule étude multicentrique d'envergure (en double aveugle contre placebo) réalisée à ce jour ayant donné des résultats peu probants (3). L'utilisation de ces acides aminés est en fait

limitée par leur taux de pénétration relativement faible du système nerveux central (et le recours à de fortes doses qui en découle), et par la présence de mécanismes de régulation endogènes qui les inactivent rapidement. De fait, les récepteurs NMDA sont co-localisés avec le transporteur de type 1 de la glycine (GLYT1), qui régule les niveaux synaptiques de l'acide aminé (par un processus de recapture) au voisinage immédiat du récepteur glutamatergique.

On s'oriente donc tout naturellement à l'heure actuelle vers *l'inhibition* directe du GLYT1 comme stratégie thérapeutique alternative à l'utilisation d'acides aminés exogènes, le but étant toujours de faciliter indirectement *in fine* la transmission glutamatergique chez les patients schizophrènes. Dans cette perspective, l'existence d'un inhibiteur endogène du GLYT1 présent naturellement dans le cerveau, les muscles et d'autres tissus du corps, la **sarcosine** (N-méthylglycine)<sup>(a)</sup>, est particulièrement intéressante. L'équipe de Lane (1) s'attache donc depuis quelques années à explorer les potentialités thérapeutiques de la sarcosine. Les résultats sont à l'avenant :

- i) tout comme les agonistes directs du site glycine, la sarcosine améliore d'environ 15 % les symptômes négatifs et positifs évalués par différentes échelles (PANSS, SANS) chez des schizophrènes (hospitalisés) stabilisés par des antipsychotiques typiques ou atypiques (6,7) – la sarcosine est même plus efficace que la D-sérine dans ces études. Elle est par contre dépourvue d'effet, là encore à l'instar des agonistes glycinergiques, lorsqu'elle est associée à la clozapine (8) – ceci probablement parce que la clozapine elle-même facilite déjà (indirectement, et vraisemblablement de multiples façons) la transmission NMDA (pour détails, voir NPTD n° 27 p 25-43 §2.6)
- ii) lorsqu'elle est administrée en association avec la rispéridone chez des patients schizophrènes en phase de décompensation aigüe, l'association sarcosine + rispéridone est plus efficace que la rispéridone seule (7).

(a) La sarcosine se forme à partir de la consommation de choline et du métabolisme de la méthionine ; elle se dégrade rapidement en glycine, laquelle, outre son importance comme constituant des protéines et comme molécule facilitant la transmission NMDA (cf supra), joue un rôle important en tant que source métabolique primaire de différents composants des cellules tels que le glutathion, la créatine, les purines et la sérine. En laboratoire, la sarcosine peut être aisément synthétisée à partir de l'acide chloroacétique et de la méthylamine.

La sarcosine ne présente aucune toxicité connue ; en témoigne l'absence de manifestations phénotypiques de la sarcosinémie, maladie métabolique caractérisée par une élévation des taux plasmatique et urinaire de sarcosine – la sarcosinémie est un trouble congénital du métabolisme de la sarcosine (lié à un déficit en sarcosine hydroxylase) qui peut provenir d'un manque de vitamine B9, nécessaire à la transformation de la sarcosine en glycine.

Le nom de sarcosine, qui résonne d'un écho on ne peut plus évocateur en ces temps forts médiatiques, a été créé par le chimiste *Justus von Liebig*, qui a été le premier à l'isoler en 1847.

Ces résultats montrent que la sarcosine pourrait être un **traitement adjuvant** intéressant associé aux neuroleptiques classiques ou atypiques, en particulier en cas de symptomatologie négative prédominante

iii) lorsqu'elle est administrée *seule* chez des patients n'ayant pas été traités depuis 3 mois ou n'ayant jamais été traités par des antipsychotiques, la sarcosine améliore là encore de 15 à 20 % les symptômes négatifs (et dans une moindre mesure les positifs) évalués par la PANSS, et ce, exclusivement (à la dose de 2 mg / jour) chez les sujets "naïfs" n'ayant jamais été traités (9). La comparaison avec les patients traités par une dose de 1 mg / jour ne fait toutefois apparaître aucune différence significative.

Cette toute dernière étude de *Lane et coll.*, réalisée en double aveugle de façon randomisée, a l'intérêt d'examiner pour la première fois la facilitation glycinergique de la transmission glutamatergique en **monothérapie**. Elle n'utilise cependant pas de placebo – contrairement aux études précédentes – et porte sur un nombre plus restreint de patients (examinés pendant 6 semaines). Elle demande donc à être confirmée à plus grande échelle et pour de plus fortes doses, en utilisant un comparateur digne de ce nom (molécules de référence actives et/ou placebo). Des études de dose-réponse et de pharmacologie de sécurité doivent en outre être menées, condition *sine qua non* à l'utilisation de la sarcosine aux Etats-Unis, où la molécule n'a pas encore eu l'aval des autorités.

En tout état de cause, l'intérêt thérapeutique putatif de la sarcosine, que ce soit en monothérapie ou en traitement adjuvant des antipsychotiques ( $\alpha$ )typiques – cette dernière stratégie paraît la plus vraisemblable – reste à établir.

## B. Le LY404039

L'hypothèse glutamatergique fait intervenir, nous l'avons vu, la défaillance de la transmission glutamatergique au niveau du cortex préfrontal – plus exactement au sein des cellules pyramidales *efférentes* du cortex – associée à un hypofonctionnement des récepteurs NMDA. Cette altération de la transmission glutamatergique au sein des projections cortico-sous-corticales retentit non seulement sur les voies dopaminergiques mésocorticolimbiques (les rendant respectivement hypo- et hyperactives) mais également sur les voies thalamo-corticales, qui

deviennent hyperactives et hyper-réactives aux stimuli sensoriels. La défaillance de la transmission cortico-striatale ouvre ainsi le filtre des informations sensorielles au sein de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale, d'où les troubles du filtrage sensorimoteur observés chez les schizophrènes (pour détails, voir NPTD n° 27 p 25-43).

Au sein du cortex préfrontal des sujets schizophrènes coexistent par conséquent vraisemblablement un *hypofonctionnement* des neurones (glutamatergiques) efférents et une *hyperactivité* des afférences d'origine thalamique, également glutamatergiques. Cette hyperactivité glutamatergique constitue de fait le rationnel d'un essai clinique récent (10) utilisant cette fois-ci un **agoniste sélectif des récepteurs glutamatergiques métabotropiques du groupe II** (récepteurs mGlu2/3)<sup>(b)</sup> : le LY404039, ou plus exactement le LY2140023 (méthionine amide de LY404039) qui en soi ne présente pas d'affinité pour les récepteurs mGlu2/3 mais possède une bonne biodisponibilité orale et est rapidement hydrolysé, une fois absorbé, en LY404039 – les auteurs parlent de *pro-drug*. Cette étude de phase II, réalisée chez 196 schizophrènes (hospitalisés) préalablement sevrés en antipsychotiques, s'est appliquée à comparer les effets de l'agoniste mGlu2/3 à un antipsychotique actif, l'olanzapine (étude randomisée en double aveugle à trois bras, versus placebo). Les résultats sont fort encourageants (10) :

i) tout comme la sarcosine ou les agonistes directs du site glycine du récepteur NMDA, le LY404039 (administré 2 fois par jour pendant 4 semaines) améliore d'environ 15 % les symptômes négatifs et positifs évalués par la PANSS, un effet en tout point comparable à celui induit par l'olanzapine – en fait, les deux molécules ont, de la même manière, des effets plus marqués sur les symptômes positifs. L'utilisation d'une autre échelle, la *Clinical Global Impression-Severity* (CGIS), met également en évidence une amélioration significative des symptômes après les 4 semaines de traitement par l'agoniste mGlu2/3, au même titre là encore que l'olanzapine

ii) le LY404039 n'entraîne aucun effet secondaire notable (insomnie, nausées, anxiété, céphalées, labilité de l'affect...) non plus qu'il n'induit de symptômes extrapyramidaux ou de modifications de poids. Seule une réduction de la sécrétion de prolactine est observée, à nouveau comparable à celle induite par l'olanzapine

(b) Les récepteurs mGlu2 et mGlu3 (couplés négativement à l'adénylate cyclase) présentent une très forte homologie de séquence, de sorte que les agonistes (et antagonistes) actuellement disponibles ne sont pas suffisamment sélectifs pour pouvoir distinguer l'un ou l'autre des récepteurs ; ces (ant)agonistes sont en fait sélectifs du groupe II *versus* les groupes I et III. Les récepteurs mGlu2 et mGlu3 se distinguent surtout par leur localisation cellulaire : exclusivement *pré-synaptique* pour mGlu2, qui intervient par conséquent en tant qu'autorécepteur dans la régulation de la libération du glutamate ; à la fois *pré- et post-synaptique* pour les récepteurs mGlu3.

Cette étude, parce qu'elle est bien menée [bien mieux que l'étude utilisant la sarcosine (cf supra) puisque le LY404039 est comparé à un placebo et une molécule de référence] et porte sur une cohorte relativement importante de patients, mérite toute notre attention : s'ils s'avéraient confirmés (il est impératif d'utiliser d'autres comparateurs et de vérifier les bénéfices/risques à plus long terme ; les troubles cognitifs doivent par ailleurs être évalués), les résultats obtenus ouvriraient la voie d'une **nouvelle direction thérapeutique** et seraient l'exemple même de ce que les Anglo-Saxons nomment fort justement *a proof of concept*. Ou comment, à partir d'une hypothèse initiale – en stimulant les autorécepteurs présynaptiques mGlu2, les agonistes de ces récepteurs pourraient *réduire* la libération de glutamate, en particulier lorsque celle-ci est exacerbée comme c'est peut-être le cas au niveau des terminaisons thalamo-préfrontales, hyperactives chez le schizophrène (cf supra) –, il est possible d'obtenir des résultats cohérents et probants chez l'animal et chez l'homme. De fait, en accord avec l'hypothèse, le LY404039, tout comme les autres agonistes des récepteurs mGlu2/3, bloque la libération de glutamate dans le cortex préfrontal de rat, notamment au niveau des afférences d'origine thalamique où il s'oppose à l'effet des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (11,12,13,14,15). La stimulation des récepteurs mGlu2/3 normalise ainsi, par un effet pré- mais également probablement post-synaptique, les profondes modifications d'activité des neurones (efférents) préfrontaux induites par un antagoniste NMDA, le MK-801 (16,17) – ces modifications consistent en fait en une augmentation d'activité spontanée en même temps qu'une réduction importante de l'activité en bouffée (et du nombre de décharges par bouffées) aboutissant *in fine* à l'hypofonctionnement global évoqué précédemment). Cette normalisation de l'activité explique vraisemblablement pourquoi le LY404039 normalise aussi les troubles comportementaux (hyperactivité locomotrice, stéréotypies, déficits mnésiques...) induits chez l'animal par la phencyclidine, autre antagoniste NMDA (10,18,19,20). Une étude préliminaire en double aveugle (contre placebo) montre d'ailleurs qu'un autre agoniste mGlu2/3 *améliore* les troubles cognitifs induits par la kétamine chez des sujets volontaires sains (21). De l'intérêt, en dépit de coûts importants et d'abandons récurrents, de la Recherche & Développement...

## REFERENCES

1. Krystal J.H., Perry E.B.Jr, Gueorguieva R., Belger A., Madonick S.H., Abi-Dargham A. et coll. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine : implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 : 985-994.
2. Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia : phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. Int Rev Neurobiol 2007 ; 78 : 69-108.
3. Buchanan R.W., Javitt D.C., Marder S.R., Schooler N., Gold J.M., McMahon R.P. et coll. The cognitive or negative symptom in schizophrenia trial (CONSIST) study : the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 1593-1602.
4. Javitt D.C. Is the glycine site half saturated or half unsaturated ? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients. Curr Opin Psychiatry 2006 ; 19 : 151-157.
5. Millan M.J. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents : novel insights and clinical perspectives. Psychopharmacology 2005 ; 179 : 30-53.
6. Tsai G., Lane H.Y., Yang P., Chong M.Y., Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine) added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Biol Psychiatry 2004 ; 55 : 452-456.
7. Lane H.Y., Chang Y.C., Liu Y.C., Chiu C.C., Tsai G. Sarcosine(N-methylglycine) or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 : 1196-1204.
8. Lane H., Huang C., Wu P. et coll. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. Biol Psychiatry 2006 ; 60 : 645-649.
9. Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L. et coll. Sarcosine (N-methylglycine) treatment for acute schizophrenia : a randomized, double-blind study. Biol Psychiatry 2008 ; 63 : 9-12.
10. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F. et coll. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia : a randomized phase 2 clinical trial. Nature Medicine 2007 ; 9 : 1102-1107.
11. Kilbride J., Huang L., Rowan M., Anwyl R. Presynaptic inhibitory action of the group II metabotropic glutamate receptor agonists, LY354740 and DCG-IV. Eur J Pharmacol 1998 ; 356 : 149-157.
12. Schoepp D., Jane D., Monn J. Pharmacological agents acting as subtypes of metabotropic glutamate receptors. Neuropharmacology 1999 ; 38 : 1431-1476.
13. Marek G.J., Wright R.A., Schoepp D.D., Monn J.A., Aghajanian G.K. Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine(2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. J Pharmacol Exp Ther 2000 ; 292 : 76-87.
14. Marek G.J., Wright R.A., Gewirtz J.C., Schoepp D.D. A major pole for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex. Neuroscience 2001 ; 2 : 379-392.

15. Rorick-Kehn L.M., Johnson B.G., Burkey J.L. et coll. Pharmacological and pharmacokinetic properties of a structurally novel, potent, and selective metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist : in vitro characterization of agonist (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]-hexane-4,6-dicarboxylic acid (LY404039). JPET 2007 ; 321 : 308-317.
16. Jackson M., Homayoun H., Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2004 ; 101 : 6391-6396.
17. Homayoun H., Jackson M.E., Moghaddam B. Activation of metabotropic glutamate 2/3 receptors reverses the effects of NMDA receptor hypofunction on prefrontal cortex unit activity in awake rats. J Neurophysiol 2005 ; 93 : 1989-2001.
18. Cartmell J., Monn J.A., Schoepp DD. The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus d-amphetamine motor behaviours in rats. J Pharmacol Exp Ther 1999 ; 291 : 161-170.
19. Moghaddam B., Adams B. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. Science 1998 ; 281 : 1349-1352.
20. Rorick-Kehn L.M., Johnson B.G., Knitowski K.M. et coll. In vivo pharmacological characterization of the structurally novel, potent, selective mGlu2/3 receptor agonist LY404039 in animal models of psychiatric disorders. Psychopharmacology 2007 ; 193 : 121-136.
21. Krystal J.H., Abi-Saab W., Perry E. et coll. Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pre-treatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. Psychopharmacology (Berl) 2005 ; 179 : 303-309.

**Mots clés :** *schizophrénie, traitement, glutamate*