



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# *Cognitive enhancers* dans la schizophrénie

Fabrice BERNA

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Centre Expert Schizophrénie

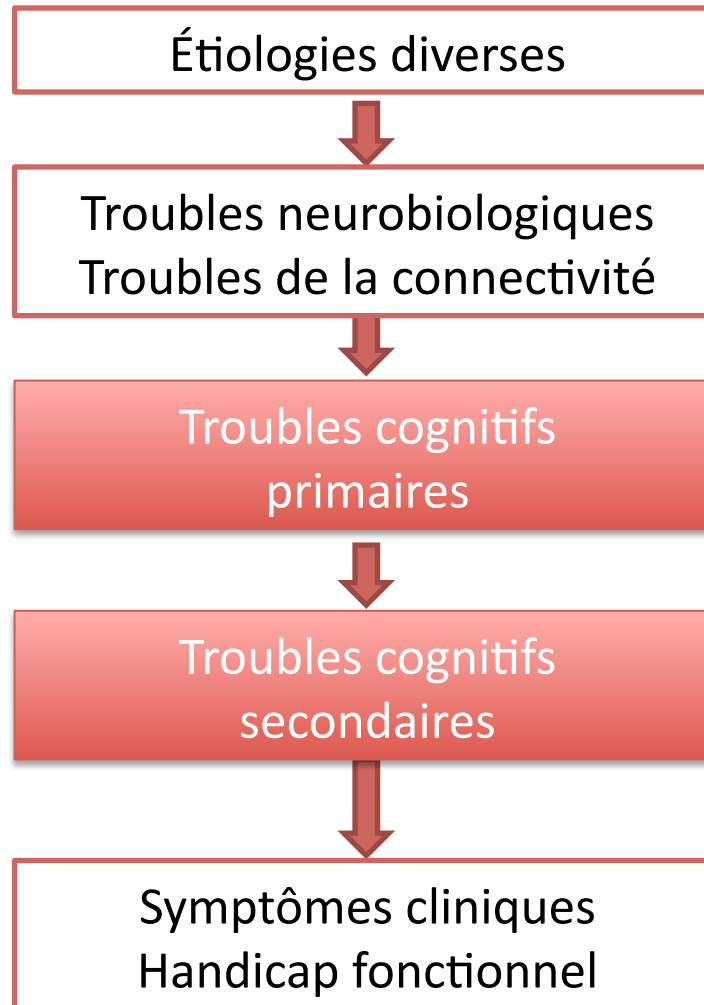
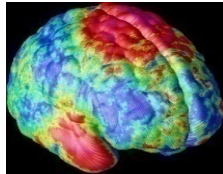
INSERM U1114

Strasbourg, 18 septembre 2014

# Conflits d'intérêts

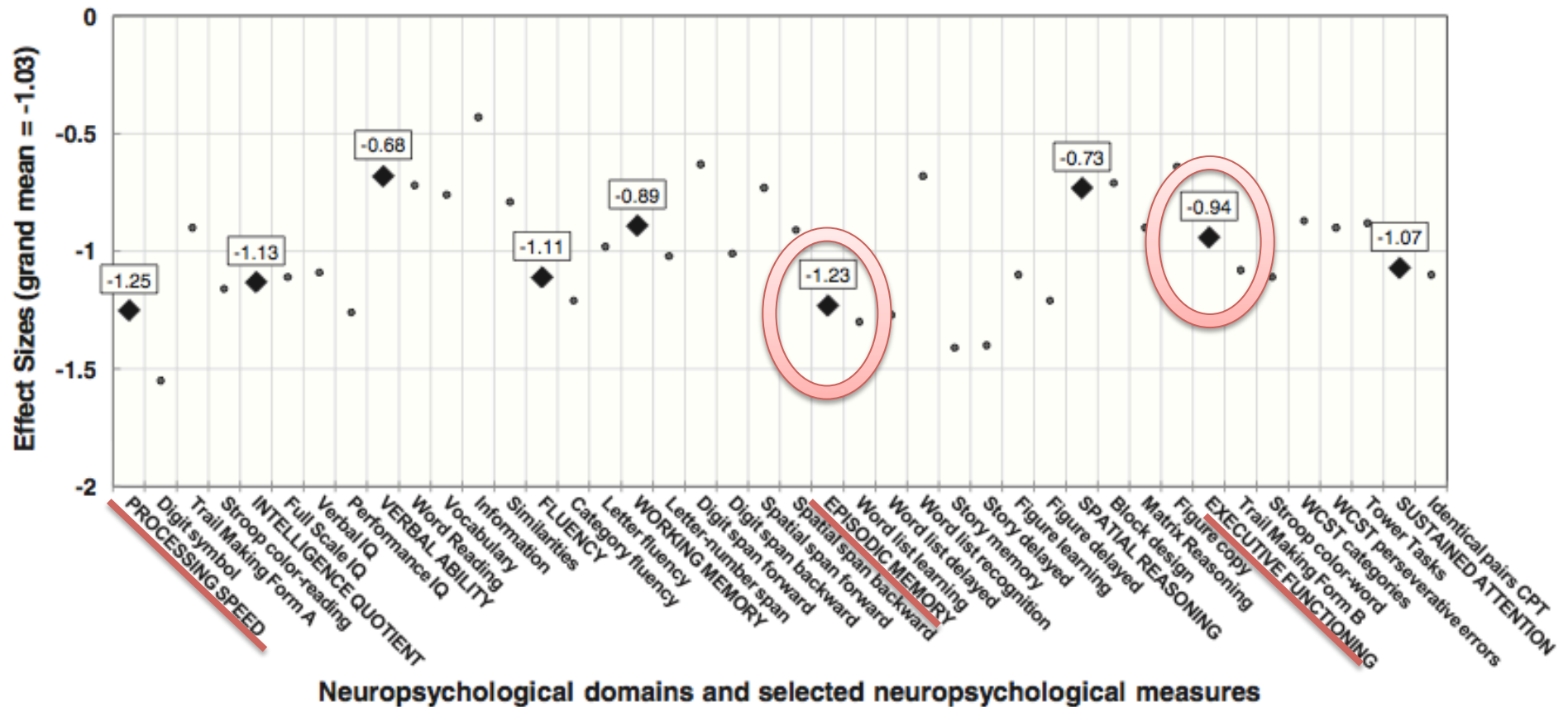
- Astra-Zeneca
- Bristol-Meyers-Squibb
- Jansen

# Schizophrénie et cognition

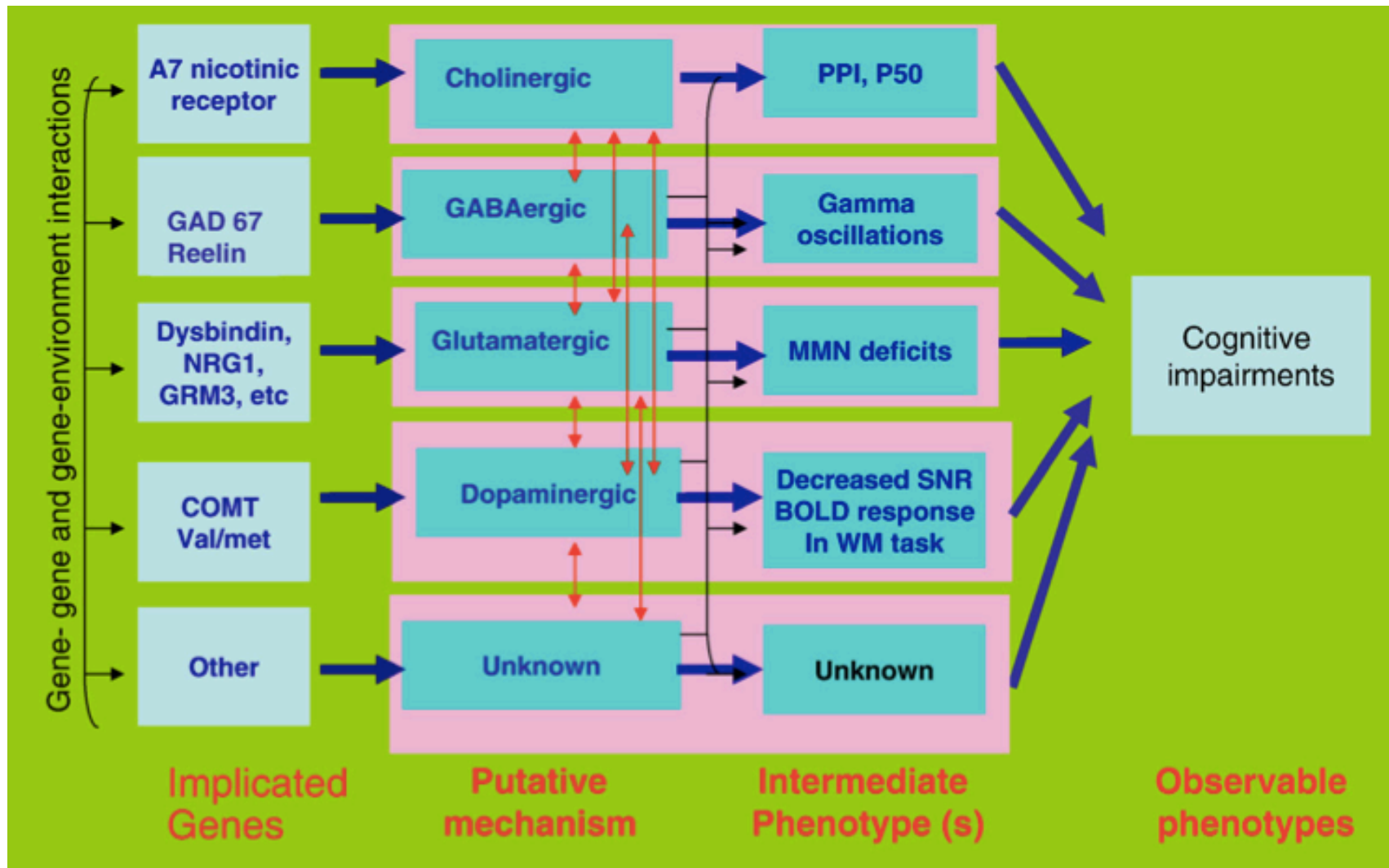


# Schizophrénie et cognition

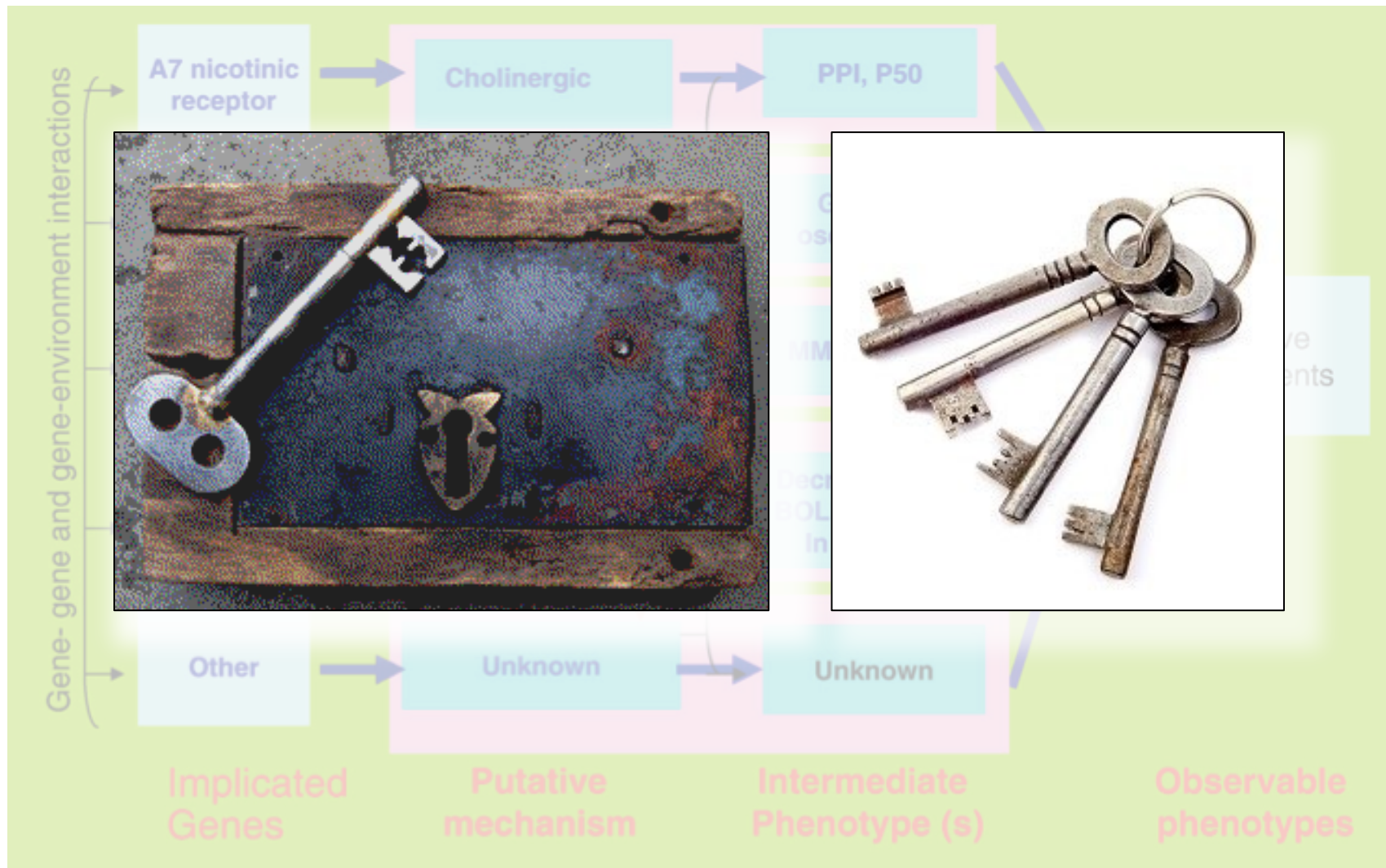
J. Schaefer et al. / Schizophrenia Research 150 (2013) 42–50



# Neurobiologie des troubles cognitifs



# Neurobiologie des troubles cognitifs



Les anti-psychotiques: *cognitive enhancers*?



# Les anti-psychotiques: *cognitive enhancers*?

- Problèmes méthodologiques
  - Effets d'apprentissage ou test-retest
    - Sensibilité au changement des tests
    - Comment interpréter un essai négatif
  - Rares études contre placebo évaluant spécifiquement la cognition avant/après
  - Interpréter l'effet pro-cognitif
    - Si inclusion de patients non stabilisés: l'effet observé sur la cognition est-il un effet direct ou indirect via la réduction des symptômes ?
    - Si inclusion de patients stabilisés: une amélioration a pu être obtenue déjà avant le début du traitement (faux résultat négatif) ?
  - Etude d'efficacité: nombreux critères d'exclusion
    - dépression, abus/dépendance, traitements avec effets sur la cognition
    - validité ?
  - Durée de ttt et dose
    - Effet bénéfique sous ttt initial... mais effet délétère au long cours
    - Effet bénéfique de faibles doses... mais effet délétère de fortes doses



# Les anti-psychotiques: *cognitive enhancers*?

frontiers in  
**BEHAVIORAL NEUROSCIENCE**

**HYPOTHESIS AND THEORY ARTICLE**

published: 16 October 2013  
doi: 10.3389/fnbeh.2013.00140



## Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia

**Tomiki Sumiyoshi<sup>1\*</sup>, Yuko Higuchi<sup>2</sup> and Takashi Uehara<sup>2</sup>**

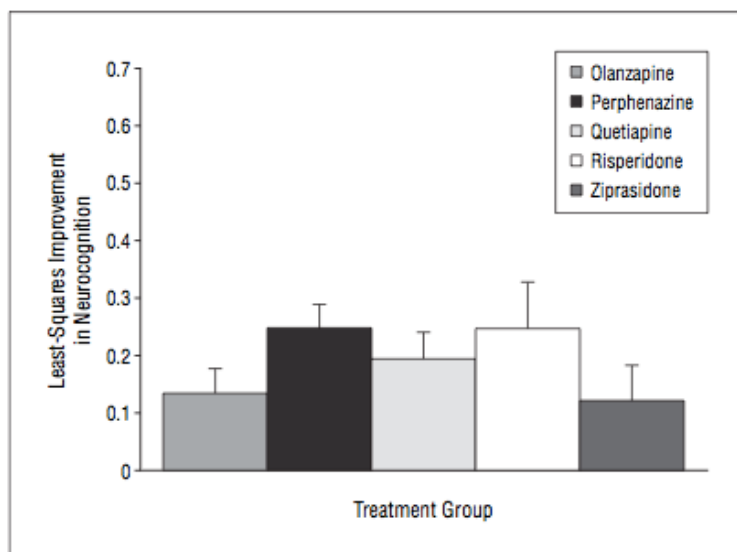
<sup>1</sup> National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan

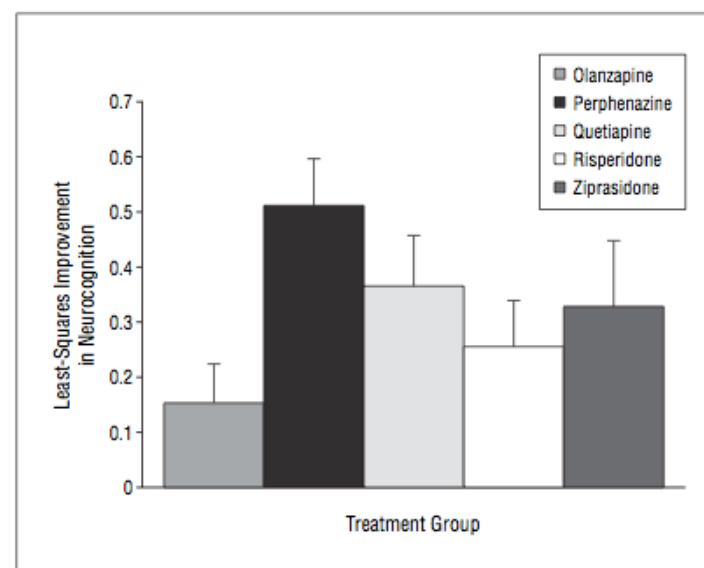


# Les anti-psychotiques: *cognitive enhancers*?

- CATIE (Keefe et al., 2007)
  - Légère amélioration cognitive après 2 et 18 mois de changement de traitement
    - L'amélioration cognitive sous ttt prédit un moindre taux d'arrêt
  - Léger avantage pour la perphénazine à 18 mois



**Figure 2.** Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 2 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient required crisis stabilization in the 3 months prior to study entry. Patients with tardive dyskinesia were not included in the data presented in this figure (data set 1). Only the ziprasidone hydrochloride data were from data set 3, collected when ziprasidone became available, after 40% of the patients had already been entered into the study. Quetiapine was given as quetiapine fumarate.

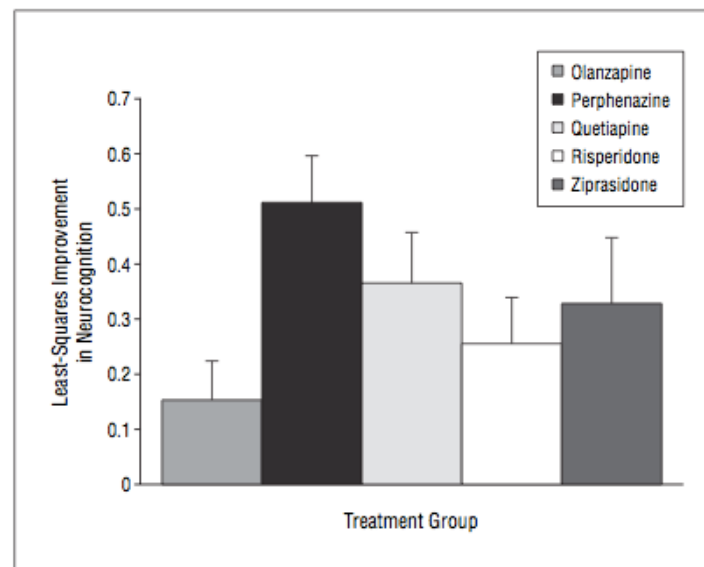


**Figure 4.** Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 18 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient required crisis stabilization in the 3 months prior to study entry. Patients with tardive dyskinesia were not included in the data presented in this figure (data set 1). Only the ziprasidone hydrochloride data were from data set 3, collected when ziprasidone became available, after 40% of the patients had already been entered into the study. Quetiapine was given as quetiapine fumarate.

# Les anti-psychotiques: *cognitive enhancers*?

- CATIE (Keefe et al., 2007)
  - Légère amélioration cognitive après 2 et 18 mois de changement de traitement
    - L'amélioration cognitive sous ttt prédit un moindre taux d'arrêt
  - Léger avantage pour la perphénazine à 18 mois

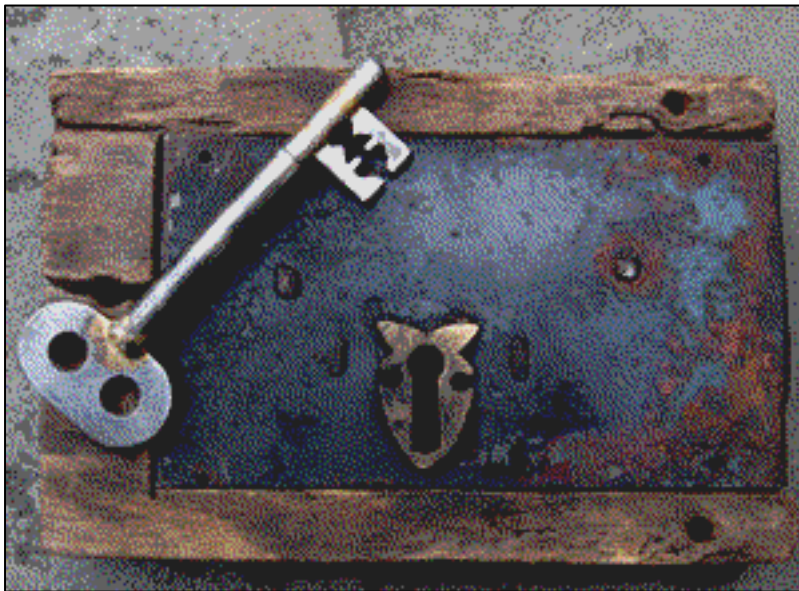
- Nombre de sujets plus important que dans les autres études
- Doses plus faibles de perphénazine par rapport aux autres NL classiques utilisés classiquement comme comparateurs
- Etude d'efficacité : critères d'inclusion large
- Ttt antérieur : si déjà second generation, bénéfice déjà obtenu ?



**Figure 4.** Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 18 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient required crisis stabilization in the 3 months prior to study entry. Patients with tardive dyskinesia were not included in the data presented in this figure (data set 1). Only the ziprasidone hydrochloride data were from data set 3, collected when ziprasidone became available, after 40% of the patients had already been entered into the study. Quetiapine was given as quetiapine fumarate.

# Traitements pro-cognitifs en add-on

- 2 grandes pistes
  - Cibles pharmaco connues dans la SZ
  - Ttt avec effets pro-cognitifs chez l'animal ou dans d'autres pathologies



# La piste dopaminergique

- Schizophrénie:
  - Troubles cognitifs (attention, mémoire) plus marqués selon le métabolisme de la dopamine, reflété par le génotype de la COMT (Egan et al., 2001)
- Psycho-stimulants : D-amphétamine
  - Schizophrénie: 4 essais de courte durée avec amélioration cognitive (mémoire de travail, fct° exécutives) sans dégradation clinique
- Agonistes D1 (dihydroxyamphétamine)
  - Schizophrénie: augmentation de la perfusion du cortex (préfrontal et non PF) mais pas d'effet cognitif.
  - Tolérance +++ (hypotensions, nausées)
- Antagonistes D3
  - libération d'acétyl choline ds PFC... mais effet pro-cognitifs non démontré
- Inhibiteur de la COMT (tolcapone, TASMAR®)
  - Hépatotoxicité => retiré 1998, réintroduit en 2005 dans Parkinson

# La piste cholinergique

- Schizophrénie:
  - Dysrégulation cholinergique liée à des modifications d'expression et de fonctions des récepteurs muscariniques et nicotiques
  - L'activité cholinergique est normale (évaluée par la choline-acétyl-transferase) et corrélée aux performances cognitives (Powchik et al., 1998)
- Tabac et cognition dans la schizophrénie
  - Capacités attentionnelles meilleures chez les patients fumeurs (Segarra et al., 2011, Ahlers et al., 2014)
  - Les patients consommant des cigarettes sans nicotine ont de moindre performances cognitives que les patients consommant des cigarettes avec fort taux nicotine (Smith et al., 2002)
  - Amélioration cognitive temporaire après consommation de tabac (Sacco et al., 2005)
- Patch de nicotine
  - Amélioration de l'attention et de la mémoire chez des patients non fumeurs
  - Amélioration de la mémoire de travail chez des patients fumeurs
  - Mais tachyphylaxie+++

# La piste cholinergique

- Agoniste nicotinique:  $\alpha_7$ 
  - Agoniste  $\alpha_7$ 
    - trepisetron: pas d'effet cognitif démontré à 8 sem (Shiina et al., 2010)
  - Agonistes partiels  $\alpha_7$ 
    - DMXB-A: pas d'effet cognitif à 4 sem mais sur S. négatifs (Freedman et al., 2008)
    - RG3487: pas d'effet cognitif à 8 sem mais sur S. négatifs (Umbricht et al., 2014)
- Agoniste muscariniques:  $M_1$  (mémoire)
  - Agoniste  $M_1/M_4$  (xanoméline) : étude pilote avec résultats positifs sur la cognition mais tolérance -- (Shekhar et al., 2008)
  - Clozapine et Norclozapine
    - Clozapine : antagoniste M1-M3-M5
    - N-desmethylozapine (Norclozapine): agoniste partiel M1-M3-M5
    - Rapport Clz/NorClz: corrélé au fonctionnement cognitif (Rajji et al., 2010)

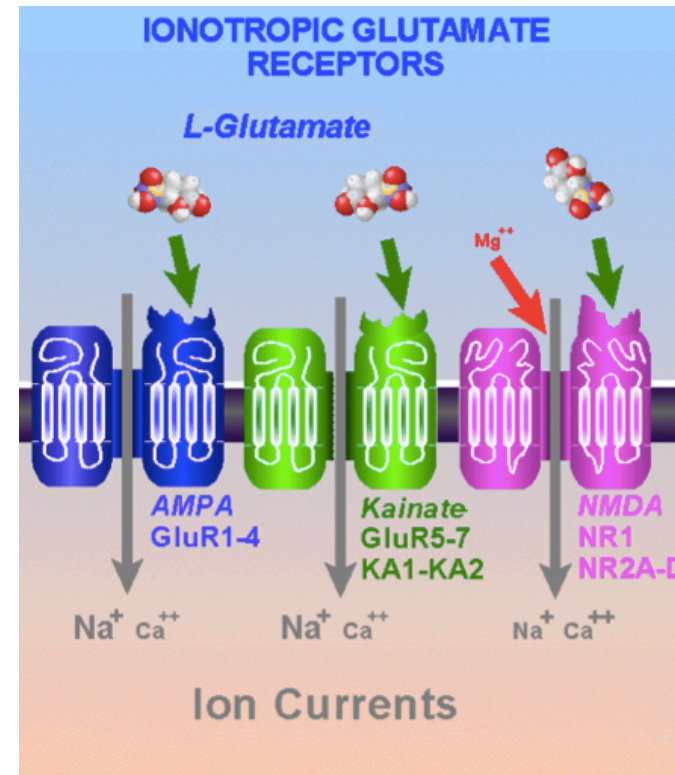
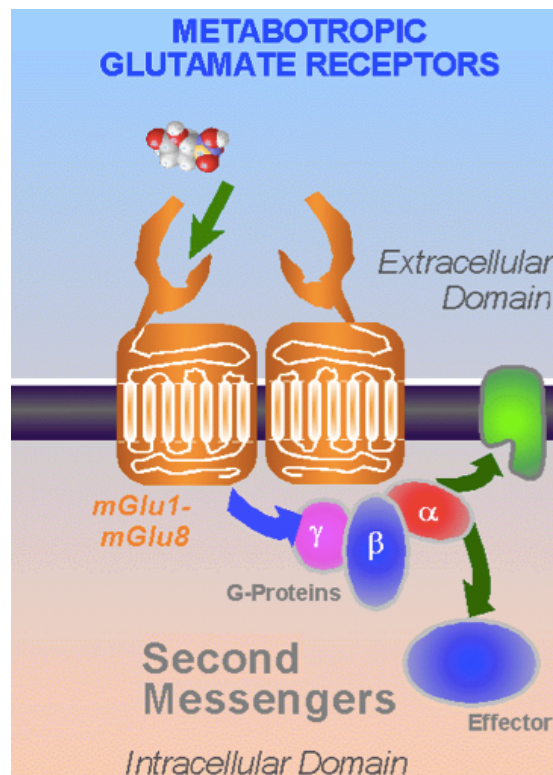
# La piste cholinergique

- Inhibiteurs de la cholinestérase
  - Rivastigmine & donapezil
    - Résultats positifs ds études ouvertes mais non confirmés dans des RCT
    - RCT sur 245 patients: pas effet cognitif + aggravation des S. négatifs (Keefe et al., 2008)
  - Galantamine
    - Inhibiteur non sélectif de la cholinestérase et modulateur des  $R\alpha_7/R\alpha_4\beta_2$
    - 2 RCT positifs (Lee et al., 2007; Schubert et al., 2006)
    - 2 RCT négatifs avec effectifs plus importants (Buchanan et al., 2008; NCT00077727)
    - Aggravation cognitive avec doses plus fortes de galantamine (Dyer et al., 2008)



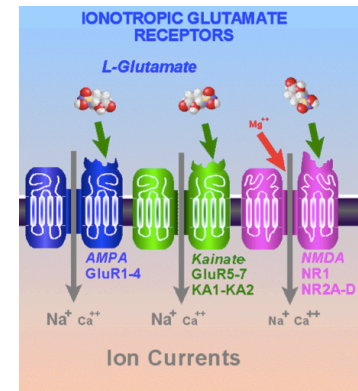
# La piste glutamatergique

- Dysrégulation glutamatergique dans la SZ
  - Altération des R-NMDA
  - Libération excessive de glutamate avec effet excito-toxique (perte neuronale, désynchronisation neuronale => perturbations cognitives)



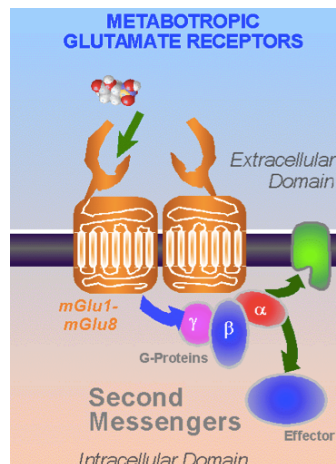
# La piste glutamatergique

- Dysrégulation glutamatergique dans la SZ
  - Altération des R-NMDA des neurones inhibiteurs GABAergiques
  - Libération excessive de glutamate avec effet excito-toxique (perte neuronale, désynchronisation neuronale)
- Récepteurs à la glycine
  - Glycine, agonistes du R-glycine, D-sérine, D-alanine
  - Effets inconstants sur les symptômes négatifs et cognitifs
- Inhibiteurs de la recapture de la glycine / modulateurs AMPA
  - Réduction du KYNA (acide kynurénique): antagoniste R-glycine
  - Sarcosine: effets sur les symptômes négatifs mais pas d'effet cognitif clair
  - GlyT1: effets sur les symptômes négatifs mais pas d'effet cognitif
  - Ampakine (CX516): modulateur AMPA sans bénéfices cognitifs



# La piste glutamatergique

- Lamotrigine et agonistes des R métabotropiques du glutamate
  - En commun: réduction de la libération glutamatergique
  - **Lamotrigine**
    - **Un RCT avec cognitif positif avec dose > 400mg** (Goff et al., 2007)
    - Un RCT sans effet cognitif
  - Agonistes métabotropique
    - mGlu2/3 (LY354754): pas d'effet chez l'animal (Schlumberger et al., 2009)
    - Prodrogue mGlu2/3 (LY2140023 ): effet sur les symptômes positifs et négatifs mais pas d'effet cognitif (Patil et al., 2007)
    - Modulateurs allostériques mGluR5: effet cognitif chez l'animal



# La piste GABAergique

- Récepteurs GABA et cognition
  - Agoniste non sélectif GABA<sub>A</sub> (lorazepam, TEMESTA<sup>®</sup>):
    - effet négatif sur la mémoire de travail
  - Antagonistes non sélectifs GABA<sub>A</sub> (flumazenil, ANEXATE<sup>®</sup>)
    - effet positif sur la mémoire de travail (sujets sains et SZ)
  - Agonistes partiels GABA<sub>A</sub>α<sub>2</sub>α<sub>3</sub> (MK-0777)
    - pas d'effet à 4 sem (Buchanan et al., 2011)
  - **Agoniste GABA + antagoniste Dopa (BI-1020)**
    - **effet procognitif (BACS)** comparé au placebo et à la risperidone (Geffen et al., 2012)

# La piste sérotoninergique

- Récepteurs:
  - 5-HT<sub>6</sub> (Ro04-06790, Lu AE58054)
    - Localisés surtout au hippocampe et cortex: Blocage entraîne une libération d'acétylcholine et de glutamate
  - 5-HT<sub>1A</sub> (perospirone, Japan; ziprasidone, aripiprazole, and lurasidone)
    - Agonistes partiels: tandospirone
    - Antagonistes: buspirone (peu concluants)
  - Antagonistes 5-HT<sub>2A</sub>: libération de Dopa et acétylcholine corticale
  - 5-HT<sub>3</sub> (**mirtazapine**, ondansetron),
  - 5-HT<sub>7</sub> (SB25874, amisulpride, lurasidone)
    - amélioration cognitive corrélée à la dose de **lurasidone** (Maruff et al., 2009)
    - études lurasidone contre placebo (Harvey et al., 2013; Sumiyoshi et al., 2013)

# La piste histaminergique

- Agoniste inverse R-H3 (MK-0249) (Egan et al., 2013)
  - Pas d'amélioration cognitive à 4 semaines
- Antagonistes des R-H3 (ABT-288) (Haig et al., 2014)
  - Pas d'amélioration cognitive à 12 semaines (aggravation non significative)
  - Pas d'effet sur les symptômes
  - Psychoses induites et troubles du sommeil...

## Modafinil

- Pas d'effet cognitif démontré (> 7 études négatives)  
(Morein Samir et al., 2007)

# Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy

Kee-Hong Choi,\* Til Wykes and Matthew M. Kurtz\*

BJPsych

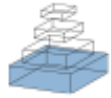
The British Journal of Psychiatry (2013)  
203, 172–178. doi: 10.1192/bjp.bp.111.107359

## Conclusion

- 26 études, 1104 patients, évaluation de 4 à 24 semaines
- Pas d'effet global significatif sur la cognition quelque que soit la classe
  - Mais, pour les anti-cholinestérasiques
    - Effet marginal ( $d=0.23$ ,  $p=0.06$ ) sur l'apprentissage verbal et la mémoire
    - Effet modéré ( $d=0,58$ ,  $p<0.05$ ) sur l'apprentissage spatial et la mémoire mais uniquement pour le donépézil (pas pour la galantamine)
- Effet positif sur les symptômes négatifs
  - Anti-cholinergiques:  $d=0,54$
  - Glutamatergiques:  $d=0,62$
  - Sérotoninergiques (agonistes 5-HT<sub>1A</sub>): n.s.

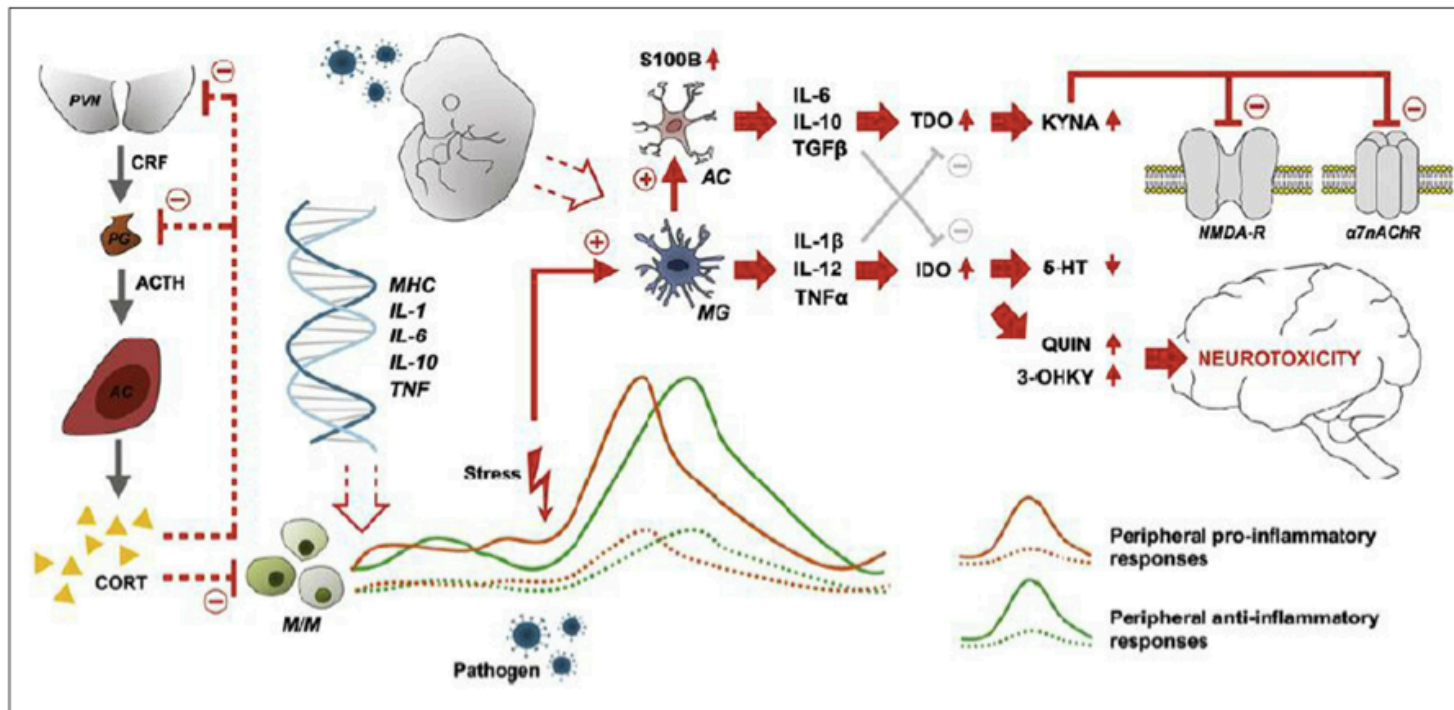


# Agir à côté



## A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: convergence on myelination and inflammation

**Rune A. Kroken<sup>1\*</sup>, Else-Marie Løberg<sup>1,2</sup>, Tore Drønen<sup>1</sup>, Renate Grüner<sup>3,4</sup>, Kenneth Hugdahl<sup>1,2,3,5</sup>, Kristiina Kompus<sup>2</sup>, Silje Skrede<sup>5,6,7</sup> and Erik Johnsen<sup>1,8</sup>**



**Acide kynurénique**

**Cerebrolysine**

↘ KYNA

↗ QI dans la SZ

↗ cognition dans la  
démence et trauma  
crânien

**D-cyclosérine**

↘ KYNA



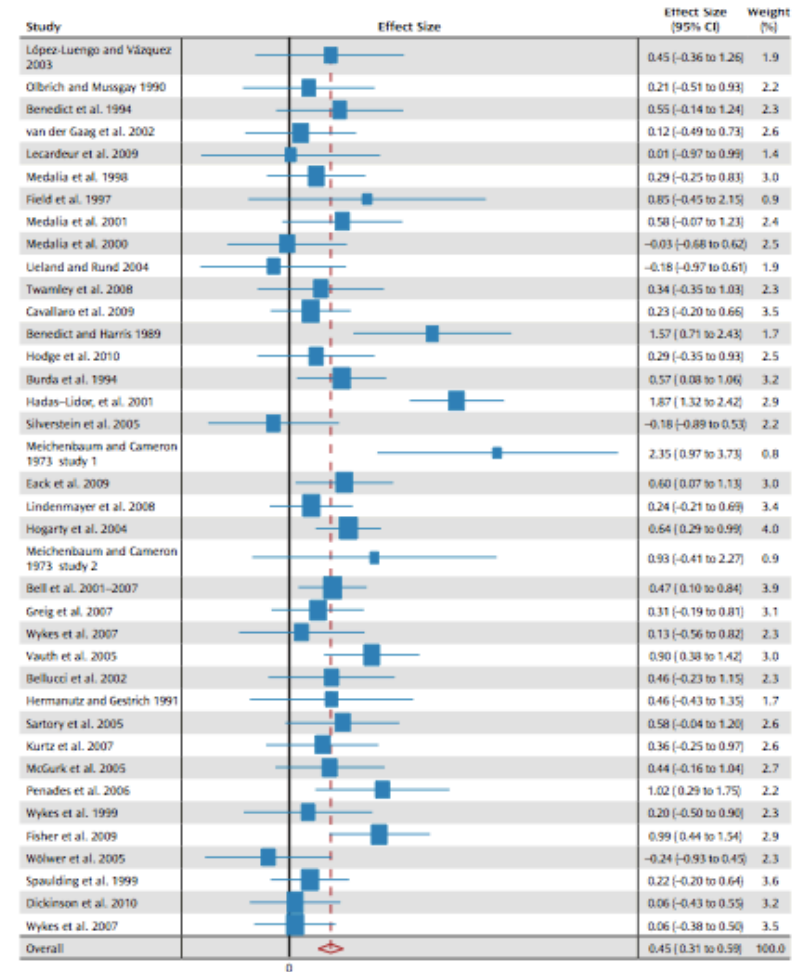
# Anti-inflammatoires, anti-oxydants, EPO

- Effet des anti-inflammatoires
  - Aspirine : effets sur les symptômes (ES=0,3) (Sommer et al., 2014)
  - Anti-inflammatoires: effet pro-cognitif limite (Muller et al., 2005)
  - Omega-3: effet sur la myélinisation et anti-inflammatoire
    - ralentit la conversion des UHR mais pas d'effet sur la cognition
  - Intérêt dans les premiers épisodes ?
- N-acétyl-cystéine (anti-oxydants)
  - Effets sur les symptômes (ES=0,45) mais pas sur la cognition (Sommer et al., 2014)
- EPO
  - Cytokine avec effet de modulation de l'inflammation, de neuroprotection, de régulation de la neurotransmission
  - Effets pro-cognitifs chez l'animal et chez l'homme
    - dans la schizophrénie : mémoire, fluence verbale, attention (Ehrenreich et al., 2007)
    - dans la maladie de Parkinson et la SEP
  - Mais risque de thrombose, cancer, augmentation du métabolisme et risque d'ischémie cérébrale sur HTA

# Conclusion

- Cognitive enhancers pharmacologiques ?
- Remédiation cognitive
  - Efficacité globale: ES=0.45
  - RC seule: ES=0.28
  - RC+réhab: ES=0.59
- TCC: effets sur les symptômes positifs/anxieux

FIGURE 1. Forest Plot of Global Cognition Among Studies in Cognitive Remediation Therapy\*



Wykes et al. (2011) Am J Psychiatry  
39 études, 2104 patients

En vous remerciant pour votre attention

[fabrice.berna@chru-strasbourg.fr](mailto:fabrice.berna@chru-strasbourg.fr)