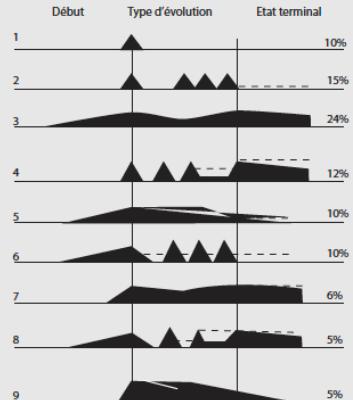


QUE SAIT-ON DE L'IMPACT DE LA SCHIZOPHRÉNIE SUR LE VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL ?

Christophe ARBUS
CHU de Toulouse

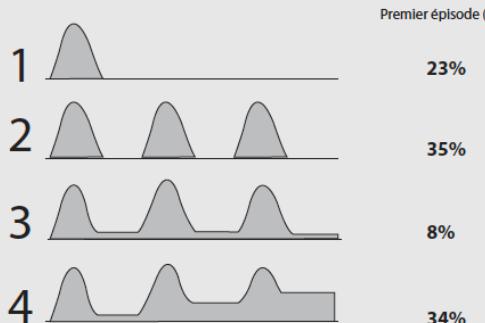
Modèles d'évolution de la schizophrénie

Figure 1: Modèles d'évolution de la schizophrénie (11).



Müller et Ciompi (11) ont décrit, avant Watt, différentes formes évolutives de la schizophrénie. On distinguera des formes d'emblée péjoratives, d'autres évolutant par crise. Soulignons 3 groupes représentant 35% des patients qui se caractérisent par un retour au stade initial (groupe 1,2,6).

Figure 2: Evolution de la schizophrénie durant un suivi de 5 ans (13,14).



Quatre groupes peuvent être mis en exergue, le premier 23% connaît un épisode unique, le second soit 35% des patients: 3 épisodes, toujours en cinq ans avec rémission totale inter-critique; le troisième groupe connaîtra également trois crises majeures évolutives avec absence de rémission totale et enfin le quatrième groupe, quant à lui, soit 34% des patients voit l'apparition de chaque crise se solder par la constitution d'un socle progressif de symptômes résiduels.

Figure 3: Décours linéaires (1-4) et ondulatoires (5-7) de 3 cohortes de patients (A,B,C) atteints de schizophrénie (15).

1. Evolution rapide vers stades terminaux sévères (tels qu'une démence schizophrénique)

A	5 – 18%
B	1% \pm 0.69
C	0



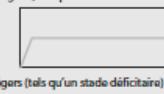
2. Evolution lente vers stades terminaux sévères (tels qu'une démence schizophrénique)

A	10 – 20%
B	12% \pm 2.27
C	8% \pm 2.44



3. Evolution rapide vers stades terminaux modérés ou légers (tels qu'un stade déficitaire)

A	à peine au-dessus de 5%
B	2% \pm 0.97
C	4% \pm 1.75



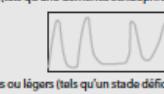
4. Evolution lente vers stades terminaux modérés ou légers (tels qu'un stade déficitaire)

A	5 – 10%
B	23% \pm 2.94
C	20% \pm 3.61



5. Décours ondulatoires vers stades terminaux sévères (tels qu'une démence schizophrénique)

A	à peine au-dessus 5%
B	9% \pm 1.99
C	3% \pm 1.53



6. Décours ondulatoires vers stades terminaux modérés ou légers (tels qu'un stade déficitaire)

A	30 – 40%
B	27% \pm 3.1
C	22% \pm 3.73



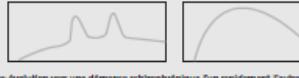
7. Décours ondulatoires aboutissant à une rémission complète

A	25 – 35%
B	22% \pm 2.89
C	39% \pm 4.39



Décours atypiques de la schizophrénie

A	environ 5%
B	4% \pm 1.37
C	4% \pm 1.70



Les auteurs distinguent 2 groupes évolution vers une démence schizophrénique, l'un rapidement, l'autre progressivement. Deux groupes à évolution vers un stade déficitaire atteint en deux modes, l'un à nouveau aigu, l'autre de façon lente et progressive et enfin trois groupes ambulatoires, deux avec constitution progressive d'un socle et le dernier regroupant environ 25% des patients qui se voient évoluer de façon ondulatoire par pinc mais où l'on constate un retour ad integrum.

Shepherd M, Watt D, et al. 1989
Möller H-J, Von Zerssen D 1996

Évolution à la phase résiduelle

- Un **rétablissement** chez 25 à 30% des malades, résolution fonctionnelle
- Une **rémission partielle** dans 50% des cas avec un handicap certain mais stabilisé, sans signes productifs
- Une **détérioration progressive** dans 20 à 25% des cas avec évolution vers une dépendance quasi totale

Schizophrénie et surmortalité prématurée

- L'espérance de vie augmente en population générale...
- Entre 1994 et 2014, l'espérance de vie des patients souffrant de schizophrénie est passée de 57,6 à 70,1 ans (Tanskanen A et al., 2018).
- Occitanie, en 2022 : 19,3% de la population totale des patients souffrant de schizophrénie ont plus de 60 ans (Chiffres ORSM, 2024).
- La surmortalité prématurée des patients SCZ reste par contre inchangée :
 - ≈ 2 fois plus élevée (*Thornicroft, 2011 ; Wahlbeck et al., 2011*). *Espérance de vie diminuée de 20 ans environ (Jari Tiihonen et al., 2009)*
 - **Suicides** : Prévalence de 4 à 10%
 - **Surmortalité par causes naturelles** : + 40%
 - Maladies CV : facteur contributif majeur à la surmortalité des patients schizophrènes dans la tranche d'âge 25 à 44 ans : RR = 6 (Hennekens et al., 2005)
 - **Causes accidentelles** :
 - Fausses routes, occlusions digestives, liées aux toxiques,...

Vieillissement de la schizophrénie

- Peu de connaissances : 1% de la littérature sur la schizophrénie
- Évolution hétérogène - Population hétérogène +++
- Après des premières descriptions ne laissant aucun doute sur sa dimension neurodégénérative (Kreplin, dementia precox), la scz a été ensuite considérée comme un trouble neurodéveloppemental puis comme un trouble au cours duquel ces deux phénomènes pouvaient coexister ou bien se succéder (Andreasen, 1986 ; Woods, 1998; Sweeny, 2013)
- Les symptômes résiduels négatifs deviennent majoritaires et les symptômes positifs s'estompent
- Pondération du statut de malade mental par celui de personne âgée, moins d'hospitalisations en Psychiatrie

Prévalence des TNCM dans l'évolution de la SCZ

- *Age-Specific Prevalence and Incidence of Dementia Diagnoses Among Older US Adults With Schizophrenia. T Scott Stroup et al., JAMA Psychiatry, 2021.*
- La population étudiée était de 8 011 773 personnes de 66 ans ou plus (63,4 % de femmes ; âge moyen 74 ans) :
 - 74 170 personnes avec un diagnostic de schizophrénie (56,6 % de femmes) et 7 937 603 sans trouble mental (63,5 % de femmes)
 - À 66 ans, la prévalence des TNCM était de **27,9 %** (17 640 sur 63 287) chez les personnes atteintes de schizophrénie contre **1,3 %** (31 295 sur 2 389 512) dans le groupe témoin.
 - À 80 ans, la prévalence était de **70,2 %** (2011 sur 2866) dans le groupe avec schizophrénie et de **11,3 %** (242 094 sur 2 134 602) dans le groupe témoin
- La prévalence du TNCM chez les personnes souffrant de schizophrénie à 66 ans était semblable à celle des personnes âgées de 88 ans sans trouble mental.
- **Quelle est la physiopathologie ?**

Bases biologiques du vieillissement cérébral normal

- Modifications structurelles :
 - *Réduction du volume cérébral : surtout au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du cortex temporal.*
 - *Diminution de la densité synaptique : perte progressive de certaines connexions neuronales, bien que le nombre de neurones ne diminue pas drastiquement.*
 - *Altération de la substance blanche : due à une démyélinisation progressive, ce qui ralentit la transmission nerveuse.*
- Changements neurochimiques :
 - *Baisse de certains neurotransmetteurs : Dopamine, Acétylcholine, Sérotonine*
 - *Altération des récepteurs : moins de récepteurs ou diminution de leur sensibilité.*
- Inflammation et stress oxydatif :
 - *Micro-inflammation chronique : activation continue mais légère de la microglie (cellules immunitaires du cerveau).*
 - *Stress oxydatif accru : accumulation de radicaux libres causant des dommages aux membranes, protéines et ADN neuronaux.*
 - *Moindre efficacité des systèmes antioxydants avec l'âge.*

Bases biologiques du vieillissement cérébral normal

- Vieillissement mitochondrial
 - *Altération des mitochondries : diminution de la production d'énergie (ATP), accumulation de mutations dans l'ADN mitochondrial.*
 - *Cela affecte la viabilité et la performance des neurones.*
- Plasticité neuronale réduite
 - *Moindre capacité du cerveau à former de nouvelles connexions synaptiques.*
 - *Réduction de la neurogenèse (notamment dans l'hippocampe adulte), bien qu'elle ne disparaisse pas totalement.*
- Modifications vasculaires
 - *Réduction du débit sanguin cérébral.*
 - *Épaississement des parois artérielles et rigidification vasculaire, contribuant à une moins bonne oxygénation du tissu cérébral.*

Impact de la schizophrénie sur le vieillissement des patients

- En 1968, certains psychiatres pensaient que les patients schizophrènes paraissaient plus jeunes que leur âge. Cependant, des études (Gottheil & Joseph) ont montré l'inverse : ils semblent **plus âgés**, suggérant un **vieillissement accéléré**.
- En 1997, DeLisi a décrit la schizophrénie comme un **trouble permanent de la plasticité cérébrale, de la croissance et du vieillissement**, ciblant surtout le cerveau.
- Kirkpatrick et al. (2008) ont élargi cette hypothèse en intégrant **le corps entier**, et ont proposé que la schizophrénie soit un **syndrome progéroïde segmentaire** (vieillissement partiel et spécifique à certains systèmes).

Impact de la schizophrénie sur le vieillissement des patients

(Kirkpatrick et al. *Schizophrenia Research*, 2018)

- Études initiales :
 - *Observation de marqueurs physiologiques : mortalité, cognition, diabète, perte de volume cérébral,...*
 - *Études sur patients naïfs d'antipsychotiques : résistance à l'insuline, prolactine élevée, tolérance au glucose anormale.*
- Résultats :
 - *Certains résultats soutiennent l'hypothèse d'un vieillissement accéléré.*
 - *Mais des résultats sont inconstants ou contradictoires, notamment sur la cognition et les télomères.*
- Problèmes méthodologiques :
 - *Effets confondants des antipsychotiques : prise de poids, inflammation, altération du métabolisme.*
 - *Besoin d'études longitudinales et de contrôle strict des variables (âge, sexe, mode de vie, statut socio-économique, tabac, alcool...).*

La schizophrénie est un trouble hétérogène

- Tous les patients ne présentent pas les mêmes profils de vieillissement.
 - *Les patients déficitaires* (avec symptômes négatifs persistants) peuvent présenter des altérations plus marquées (ex. : *inflammation, intolérance au glucose*).
- D'autres approches de sous-typage :
 - *Facteurs génétiques/environnementaux.*
 - *Profils de biomarqueurs* (ex. *inflammation chronique*).
 - *Trajectoires cognitives.*

Vieillissement cognitif

- Des altérations cognitives dès le début de la maladie - parfois avant...
- Le déclin est plus important dans les premières années d'évolution de la schizophrénie. Il explique, plus que la symptomatologie, le handicap social
- Déficits cognitifs : apprentissage, mémoire de travail, attention, flexibilité mentale, fonctions exécutives.
- Pas de déclin avec l'âge ? : Peu ou pas d'études prospectives au long cours

Vieillissement cognitif – Les études

- **Transversales** (avec groupes d'âge différents) et **longitudinales**
- Selon que les auteurs se sont intéressés à l'âge de début de la maladie (early onset, late onset (après 40 ans) ou même very-late onset (après 60 ans))
- Les études longitudinales sont très rares :
 - *Populations institutionnalisées (Harvey, BiolPsychiatry, 1999 ; McGurk, SchizoResearch, 2000 - mais qui ne sont pas représentatives de l'ensemble des schizophrènes âgés qui vivent pour 85 % d'entre eux au domicile...) : atteintes cognitives sévères et un déclin évident chez ces patients plus âgés*
 - *Patients ambulatoires, sur des périodes de suivis qui restent relativement courtes (1 à 5 ans) avec un nombre de sujets inclus de 25 à 145 : pas de déclin significatif (Rajji, SchizoResearch, 2008 pour revue) sauf pour une cohorte de patients schizophrènes à début tardif et plus âgés en moyenne (Brodaty, BJPsy, 2003)*

Facteurs confondants

- Surexposition aux FRCV : composante cérébro-vasculaire ?
- Fréquence des syndromes dépressifs non diagnostiqués
- Impact cognitif des traitements psychotropes au long cours ?
 - *Polymédication: dose cumulée de psychotropes élevée*
 - *Charge anticholinergique élevée si correcteurs en plus*

Vieillissement et antipsychotiques

- Diminution du nombre de récepteurs D2
- Modification des taux de saturation des récepteurs D2 pour obtenir un effet clinique:
 - *Chez l'adulte*
 - < 65 % : pas d'effet
 - 65-85%: effets thérapeutique
 - > 85%: Effets secondaires > effets thérapeutiques
 - *Chez le sujet âgé*
 - 50-60%: effets thérapeutiques
- Monitoring plasmatique: normes non fiables

[Jacobson, Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology, 2015]

Vieillissement et antipsychotiques

- Risque majorés d'effets secondaires chez la PA
- Effets secondaires différents selon l'âge :
 - *Adulte : syndrome métabolique +++*
 - *Personne âgée:*
 - Mauvaise tolérance neurologique: troubles cognitifs, syndrome extrapyramidal
 - Risque cardio-vasculaire: mort subite, QTc augmenté, hypoTA orthostatique
 - Risque d'AVC augmenté
- Avant d'évaluer la prévalence des TNCM, adapter les ordonnances !

[Trifiro, 2009; Schneider, 2005]

Impact de l'exposition au long cours aux NL

- 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Tiihonen, Lancet 2009; 374: 620–27. 66 881 patients versus population totale (5.2 million) entre 1996 et 2006
- Les neuroleptiques (NL) sont associés à une baisse de la mortalité d'autant plus importante que la durée d'exposition est longue
- Les comparaisons entre la perphénazine et les autres antipsychotiques montre que l'utilisation des antipsychotiques de nouvelle génération n'était pas forcément favorable sur le risque de mortalité (augmentation pour la quetiapine, l'halopéridol et la rispéridone : 41%, 37% et 34%). La clozapine était associée à une baisse de la mortalité (-26%).

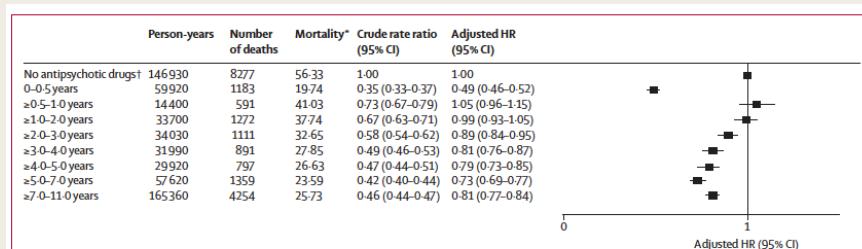


Figure 2: Risk of death from any cause versus cumulative use of any antipsychotic drug

*Mortality=unadjusted absolute risk per 1000 person-years. †No antipsychotic drug=patients (18 914) who had not used any antipsychotic drugs during follow-up.

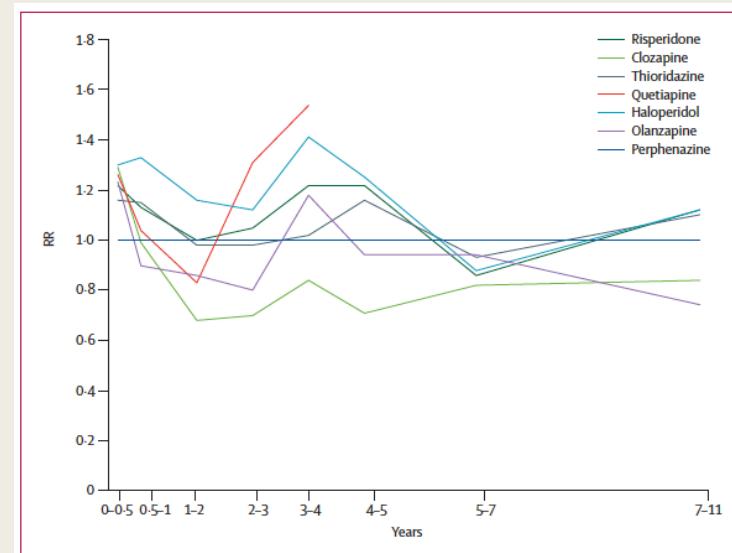
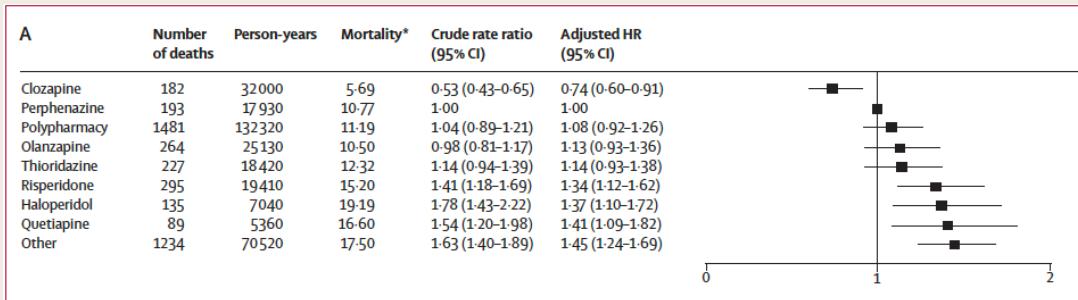


Figure 3: Relative risk of death according to cumulative use of specific antipsychotic drugs

RR=relative risk.

Impact des traitements antipsychotiques de seconde génération sur le vieillissement cérébral et le risque de trouble neurocognitif majeur dans la schizophrénie

- VAPS -

Recherche collaborative sur les maladies psychiatriques – Fondation de France
Demande 2024 – 200 000 euros

Projet collaboratif associant cliniciens, psychiatres ou psychologues et chercheurs de différentes sous-disciplines des neurosciences ou des sciences humaines et sociales et de l'épidémiologie, appartenant à 2 équipes labellisées distinctes, et dont la complémentarité sera un critère majeur d'évaluation.

Justification et méthodologie

- Méta-analyse (Fusar-Poli P. et al, 2013) :
 - *IRM de 1046 patients avec schizophrénie et 780 témoins sur 72,4 semaines en moyenne.*
 - *Les patients présentaient un élargissement des ventricules latéraux et une réduction du volume de matière grise inversement proportionnelle à l'exposition cumulative aux antipsychotiques mais sans lien avec la durée ou la sévérité du trouble.*
- Pr Tournier à Bordeaux (Tournier, M. et al., 2022) :
 - *Étude cas-témoins, nichée dans une cohorte de personnes âgées de 50 ans et plus de la population générale française (EGB), traitées par antidépresseur, antipsychotique ou thymorégulateur.*
 - *Le risque de TNCM était multiplié par deux (OR 2 ; IC95% 1,06-3,79 ; p=0,03) chez les personnes ayant été traitées par antipsychotique de seconde génération (AP2G) pendant plus de 3 mois, au moins 5 ans avant le diagnostic de TNCM.*
 - *Cette association n'existait pas pour les AP1G ou pour la maladie d'Alzheimer*

Justification et méthodologie

- Une étude épidémiologique de plus grande ampleur est nécessaire afin de prendre en compte les différentes molécules AP2G, les doses, les co-prescriptions et les indications, ainsi qu'une étude clinique (VAPS) afin de préciser les caractéristiques du patient, du trouble et de son évolution.
- Objectif principal de l'étude VAPS :
 - *Évaluer le lien entre l'exposition aux anti psychotiques de deuxième génération et le trouble neuro cognitif majeur*
 - *Comparaison entre cas et témoins : Patients de 60 ans et plus atteints de schizophrénie, avec (cas) et sans TNCM (témoins) suivis depuis au moins 10 ans dans le centre recruteur (inclusion de 200 patients).*
 - *Exposition aux AP2G: Analyse rétrospective du taux d'exposition évalué via un score intégrant durée et posologie des AP2G.*
- Critères de jugement de l'étude VAPS :
 - *Critère principal : taux d'exposition aux AP2G*
 - *Tests cognitifs : Corrélations avec RLRI-16, fluences verbales, TMT A/B, code WAIS*
 - *IRM et biomarqueurs : Analyse des anomalies cérébrales et biologiques (NfL, P-Tau 217) dans le groupe TNCM afin d'éliminer les biais de confusion*

Au total

- Une maladie d'autant plus hétérogène que les patients vieillissent
- Des patients pouvant présenter une altération cognitive sévère dont l'évaluation reste complexe témoignant d'une accélération du vieillissement cérébral
- Voies biologiques du vieillissement à explorer :
 1. *Modifications épigénétiques : profil de méthylation anormal.*
 2. *Inflammation chronique : cytokines, cellules sénescentes.*
 3. *Protéostasie : rôle du système mTOR, autophagie, protéasome.*
 4. *Fonction des cellules souches adultes : régénération altérée, biais lignée myéloïde.*
 5. *Métabolisme : glucose, lipides, stress oxydatif, microbiote intestinal.*
 6. *Adaptation au stress cellulaire : autophagie, protéasome, stress du réticulum.*
 7. *Lésions macromoléculaires : ADN, ARN, protéines et lipides endommagés.*
- La schizophrénie pourrait impliquer des altérations spécifiques dans plusieurs voies biologiques du vieillissement.